

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE UnB PLANALTINA
MESTRADO EM CIÊNCIA DE MATERIAIS

**Desenvolvimento de uma nova metodologia para a funcionalização de
nanopartículas magnéticas com peptóides**

ELIANE GONÇALVES DE SIQUEIRA

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Otilie E. Vercillo

BRASÍLIA, 2014.

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE UnB PLANALTINA
MESTRADO EM CIÊNCIA DE MATERIAIS

ELIANE GONÇALVES DE SIQUEIRA

**Desenvolvimento de uma nova metodologia para a funcionalização de
nanopartículas magnéticas com peptóides funcionalizados**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Otilie E. Vercillo

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Materiais da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência de Materiais.

BRASÍLIA, 2014

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE UnB PLANALTINA
MESTRADO EM CIÊNCIA DE MATERIAIS

Termo de Aprovação

**Desenvolvimento de uma nova metodologia para a funcionalização de
nanopartículas magnéticas com peptóides funcionalizados**

Eliane Gonçalves de Siqueira

Banca Examinadora

Professora Doutora Otilie E. Vercillo – Presidente da Banca

Universidade de Brasília - UnB

Professor Doutor Wender Alves da Silva – Membro Efetivo, Externo ao Programa

Universidade de Brasília - UnB

Professora Doutora Renata Aquino – Membro Efetivo

Universidade de Brasília – UnB

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, força primordial para continuidade deste e de outros trabalhos.

A meu esposo, pela contribuição diária e pelo apoio incondicional.

Aos meus pais, pelo esforço e dedicação na longa jornada da minha educação.

Aos meus irmãos e amigos, pela amizade sincera e compreensão em todos os momentos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Chegou o momento de agradecer àquelas pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho. Pessoas que me incentivaram de diferentes maneiras.

Primeiramente quero agradecer a Deus por ter me dado forças, disposição e paciência para concluir este trabalho.

A minha orientadora, Dra Otilie E. Vercillo, que me acolheu com muito carinho. Foi a partir desta acolhida e de sua disposição em orientar cada passo do meu trabalho que tive o apoio necessário para empreender esta jornada.

A professora Dra Renata Aquino, pelo auxílio nos estudos e dúvidas no decorrer do trabalho.

Sou grata ao grupo do laboratório LAQMOS, Laboratório DRX/IQ e Laboratório Multiusuário/IQ que foram sempre solícitos em ceder um pouco de seu tempo e espaço para a realização do trabalho. Quero lembrar que vocês foram imprescindíveis para esta pesquisa, por oferecerem sua energia, vontade durante a coleta de informações dos dados.

E neste momento, em especial, ao meu marido Tiago Brito Porto pela compreensão dos momentos que não lhe dei a atenção que merecia pelo fato de estar engajada no Mestrado. Obrigada por todo o amor que você tem por mim e por compartilhar comigo suas expectativas e ideais. Saiba que você é o maior presente que Deus me deu.

A minha querida família, pelo amor, incentivo e confiança, sem os quais eu nunca teria chegado até aqui. Saibam que vocês são os principais responsáveis pelo meu sucesso. Impossível expressar em palavras meu amor e gratidão por todos vocês!

Quero agradecer a todos que mesmo sem saber estiveram do meu lado e participaram da minha vida das mais variadas formas.

A todos vocês o meu: Muito Obrigada!

RESUMO

A síntese de nanopartículas magnéticas de óxido de ferro tem sido intensivamente investigada devido a seu vasto campo de aplicações em separação, regeneração, transporte e marcação de biomoléculas. Neste trabalho, foi explorada a possibilidade de desenvolver uma metodologia para a funcionalização da superfície de nanopartículas magnéticas de óxido de ferro utilizando reações multicomponentes Ugi. As nanopartículas de óxido de ferro foram obtidas pelo método de coprecipitação de soluções aquosas de sais de Fe^{+2} (usamos apenas solução de Fe^{+2}) com adição de uma base. Posteriormente as nanopartículas magnéticas foram recobertas por peptídeos através da reação Ugi. As amostras de nanopartículas-peptídeos foram caracterizadas por difração de raios-X (DRX), espectroscopia na região do infravermelho, fluorescência de raios-X (EDX) e termogravimetria (TGA). Os resultados revelaram uma estrutura bem ordenada da maioria das nanopartículas magnéticas-peptídeos. A estrutura cristalina, bem como o diâmetro médio das nanopartículas sintetizadas foram deduzidas a partir dos padrões de difração de raios X e foi da ordem de 19 a 24 nm para as nanopartículas magnéticas-peptídeos funcionalizados. Pela espectroscopia na região do infravermelho evidenciou a incorporação das estruturas do peptídeos a nanopartícula magnética. A presença do ferro das nanopartículas foi comprovada por meio de dicromatometria e de Espectroscopia de Energia Dispersiva de Raio-X.

Palavras-chave: nanopartículas magnéticas, óxido de ferro, peptídeos, reação Ugi.

ABSTRACT

The synthesis of magnetic nanoparticles of iron oxide has been intensively investigated due to their wide range of applications as concentration, separation, regeneration, transport and labeling of biomolecules. In this study, we explored the possibility of developing a methodology for functionalization of magnetic nanoparticles of iron oxide surface using Ugi reaction. The nanoparticles of iron oxide were obtained by coprecipitation of aqueous solutions of Fe^{+2} salts method (use only solution Fe II) with addition of a base. Subsequently, the magnetic nanoparticles were coated with peptoids via Ugi reaction. Samples of nanoparticles-peptoids were characterized by X-ray diffraction (XRD), infrared spectroscopy, X-ray fluorescence (EDX) and thermogravimetric analysis (TGA). The results revealed a well-ordered from most magnetic nanoparticles-peptoids structure. The crystal structure as well as the average diameter of the synthesized nanoparticles were deduced from the diffraction patterns of X-rays and it was approximately 19-24 nm for nanoparticles functionalized with peptoids. Infrared spectroscopy showed the incorporation of the structures of peptoids on magnetic nanoparticle. The presence of iron nanoparticles was confirmed by dicromatometry and energy dispersive spectroscopy X-ray.

Keywords: magnetic nanoparticles of iron oxide, peptoids, Ugi reaction.

ÍNDICE GERAL

RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE ESQUEMAS	xi
1. Introdução	1
1.1. Nanomateriais	1
1.2. Nanopartículas Magnéticas a base de óxido de ferro	1
1.3. Óxidos de ferro	2
1.4. Método de síntese química na produção de nanopartículas	4
1.5. Peptídeos	5
1.6. Reações Multicomponentes	6
2. Objetivo	8
3. Resultados e Discussão	9
3.1. Síntese dos híbridos nanopartículas magnéticas-peptídeos funcionalizados	9
3.2. Caracterização por difração de Raios-X	10
3.2.1. Caracterização por difração de Raios-X da nanopartículas de óxido de ferro revestidas com grupamento amino.	12
3.2.2. Caracterização das nanopartículas revestidas com grupamento amino recobertos por peptídeos através da reação Ugi por difração de Raios-X.	14
3.3. Caracterização por Infravermelho (FTIR)	16
3.3.1. Caracterização por infravermelho da nanopartículas de óxido de ferro revestidas com grupamento amino	18
3.4. Caracterização por EDX	30
3.5. Dicromatometria	31
4. Parte Experimental	33
4.1. Considerações Gerais	33
4.2. Procedimentos gerais	33
4.3. Procedimento para reações Ugi - nanopartículas	35
5. Conclusões e Perspectivas	41
6. Referências Bibliográficas	43

LISTA DE ABREVIATURAS

4RC	Reação multicomponentes com 4 componentes
DDA	Dodecilamina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRX	Difração de raios-X
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho
HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana 1
JCPDS	Joint Committee on Powder Diffraction Standards
NPM	Nanopartículas Magnéticas
NPs	Nanopartículas
Pep	Peptídeo
PNA	Oligômeros de ácidos nucleicos peptídicos
RMC	Reação multicomponentes
RMCI	Reação multicomponente com isocianeto
TA	Temperatura ambiente
U-4CR	Reação Ugi de 4 componentes
EDX	Espectro de fluorescência de raios-X

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura da magnetita. [19]	3
Figura 2: Representação esquemática dos sistemas híbridos nanopartículas-biomoléculas. [13].....	5
Figura 3: Uma reação multicomponente com quatro componentes (4-RC) que são convertidos em um único produto. [27].....	6
Figura 4: Representação do efeito do tamanho de cristalito na largura de linha de um difratograma de raios-X. a) Largura de linha de um pico do padrão externo de calibração e b) largura de linha de um pico da amostra. [19].....	12
Figura 5: Gráfico DRX de nanopartícula revestida com grupamento amino.	13
Figura 6: Gráfico DRX de nanopartícula de Co e Fe revestida com grupamento amino.	14
Figura 7: Espectro de DRX das nanopartículas funcionalizadas com peptídeos.	15
Figura 8: Estrutura da nanopartícula e o infravermelho.	18
Figura 9: Estrutura da nanopartícula-pep1 e o infravermelho.	19
Figura 10: Estrutura da nanopartícula-pep2 e o infravermelho.	20
Figura 11: Estrutura da nanopartícula-pep3 e o infravermelho.	21
Figura 12: Estrutura da nanopartícula-pep4 e o infravermelho.	22
Figura 13: Estrutura da nanopartícula-pep5 e o infravermelho.	23
Figura 14: Estrutura da nanopartícula-pep6 e o infravermelho.	24
Figura 15: Estrutura da nanopartícula-pep7 e o infravermelho.	25
Figura 16: Estrutura da nanopartícula-pep8 e o infravermelho.	26
Figura 17: Estrutura da nanopartícula-pep9 e o infravermelho.	27
Figura 18: Estrutura da pep7 sem a nanopartícula e o infravermelho.	28
Figura 19: Estrutura da pep8 sem a nanopartícula e o infravermelho.	29
Figura 20: Comparação do espectro do infravermelho pep8 sem nano, pep8 e nano- NH ₂	30
Figura 21: Espectro de Energia dispersiva de fluorescência de raios-X, destacando a região de energia referente ao elemento de interesse para este trabalho.	31
Figura 22: Preparação da nanopartícula com grupo amino pelo método de coprecipitação.	34
Figura 23: Preparação da nanopartícula magnéticas – peptídeos (Reação Ugi).....	35

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação Geral Ugi.	7
Esquema 2: Estrutura da nanopartícula revestida com o grupamento amino.....	9
Esquema 3: Estrutura esperada da nanopartícula de ferrita de cobalto revestida com o grupamento amino.....	9
Esquema 4: Estruturas de nanopartículas funcionalizadas por diversos peptóides.....	10

1. Introdução

1.1. Nanomateriais

O prefixo “nano” vem do grego antigo e significa “*anão*”, usado para designar a bilionésima parte de uma unidade. Por conseguinte, é utilizado para classificar uma nova classe de materiais ou dispositivos que, na sua composição, inclua estruturas com pelo menos uma das suas dimensões menores que 100nm.[1,2] Um dos idealizadores desta nova área de conhecimento foi um dos maiores físicos do século XX: Richard P. Feynmann. Ainda antes dos cientistas desenvolverem instrumentos para caracterização e manipulação de átomos individualmente, ele já havia levantado questões sobre o que aconteceria se pudessemos construir novos materiais, manipulando átomo a átomo diretamente.[3,4]

Diversos tipos de materiais nanoestruturados têm sido objeto de intensa pesquisa, envolvendo metais e ligas metálicas, cerâmicas em geral, polímeros, óxidos e matéria orgânica.[5] Dentre esses materiais, nanopartículas de óxido de ferro têm sido amplamente investigadas devido ao seu diversificado campo de aplicações, como por exemplo, em dispositivos de armazenamento de dados, em sistema de entrega de fármacos, como agente de catálise e como contraste para imagens por ressonância magnética.[6]

Nos últimos anos as pesquisas centradas na utilização de nanopartículas magnéticas como solução de problemas ambientais têm sido constantes.[7] Elas podem atuar como adsorventes de contaminantes aquosos ou gasosos que, após adsorção, são separadas por meio de um processo magnético simples. Exemplos dessa tecnologia são o uso de partículas da magnetita (Fe_3O_4) para acelerar a coagulação de esgotos[8] ou bem como Fe_3O_4 recoberto por um polímero funcionalizado para remover radionuclídeos provenientes do leite;[9] têm-se também a poli(oxi-2,6-dimetil-1,4-fenileno) para a adsorção de tinturas orgânicas[10] e o polímero revestido por partículas magnéticas para remediar derramamento de óleo.[11]

1.2. Nanopartículas Magnéticas a base de óxido de ferro

As propriedades de nanomateriais magnéticos (NPM) resultam tanto de características intrínsecas quanto das interações entre partículas. Assim, as propriedades macroscópicas das “nanopartículas” magnéticas são largamente afetadas pela sua estrutura microscópica.[12] A

existência do momento magnético em átomos, moléculas e sólidos é explicada pela estrutura eletrônica do material. Os movimentos dos elétrons que originam o momento magnético são o movimento do elétron em torno do núcleo, dado pelo momento angular orbital e pelo momento de spin dos elétrons.[13]

A interação intrínseca de NPM faz com que estas partículas se tornem atraentes a um campo magnético direcionando o transporte e a separação do material que pode variar de acordo com o tamanho das moléculas do material ligante. As NPMs ainda podem ser modificadas criando estruturas de núcleo-revestido. Fazendo com que as camadas externas funcionem como proteção da estrutura do núcleo do metal interno e alterando a química de sua superfície permitindo modificações dos ligantes.

Dentre os vários nanomateriais magnéticos, nanopartículas a base de óxido de ferro têm sido exploradas em maior extensão, devido à sua biocompatibilidade, não toxicidade, fácil preparação e às propriedades elevadas de superparamagnetismo que podem ser usadas para a entrega de drogas, a reparação de tecidos, a separação e purificação de populações de células.[14]

Os óxidos de ferro existem em muitas formas na natureza. Magnetita (Fe_3O_4), maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) e hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) são as formas mais comuns [15] e serão apresentadas na seção 1.3.

1.3. Óxidos de ferro

O óxido de ferro é um importante minério de ferro de coloração preta responsável pelas propriedades magnéticas das rochas. Inclusive, vários organismos desenvolvem esse mineral para auxiliar na sua orientação geográfica. [16] Estes óxidos possuem uma química muito interessante devido às suas propriedades magnéticas, elétricas, físico-químicas e morfológicas. Ao todo, existem 16 diferentes fases de óxido de ferro já identificadas. [17] Através de processos de oxidação ou tratamentos térmicos, é possível passar de uma fase a outra, sendo a hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) a mais estável.

A hematita possui a mesma fórmula que a maghemita, porém com estruturas cristalinas diferentes. A $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ apresenta célula unitária hexagonal formada por pares de

$\text{Fe}(\text{O})_6$ octaédricos ligados. Ela é muito estável e pode ser obtida a partir do tratamento térmico da $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ que provoca a mudança da estrutura cúbica para hexagonal.

A magnetita é um dos exemplos de óxido de ferro que cristaliza em uma estrutura tipo espinélio inverso, AB_2O_4 , em que os íons O^{2-} formam um arranjo cúbico denso de face centrada gerando dois tipos de sítios de coordenação, o primeiro, tetraédrico (T) formado por quatro íons de oxigênio, e o segundo, octaédrico [O], formado por seis íons de oxigênio (figura 1). [18] Nos sítios tetraédricos posicionam-se os íons de Fe^{3+} e nos sítios octaédricos posicionam-se iguais números de íons de Fe^{3+} e Fe^{2+} . Esta disposição resulta em 24 átomos de Fe (16 íons Fe^{3+} e 8 íons Fe^{2+}), com fórmula mínima $\{(\text{8Fe}^{3+})_{\text{T}}[(\text{8Fe}^{2+})(\text{8Fe}^{3+})]_{\text{O}}\text{O}_{32}\}$, arranjados em uma célula unitária composta por 8 fórmulas mínimas.

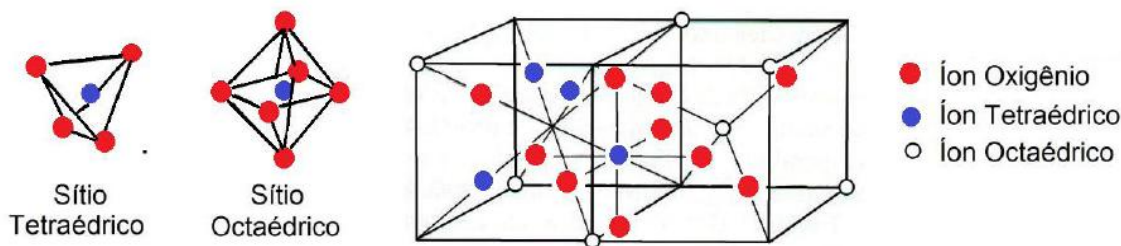


Figura 1: Estrutura da magnetita. [19]

A principal diferença do Fe_3O_4 em relação aos demais óxidos é a presença de ferro com diferentes valências Fe^{3+} e Fe^{2+} . Além disso, esse óxido geralmente apresenta vacâncias no sítio A tornando-o não estequiométrico, e sua rigorosa formulação $\text{Fe}^{3+} [\text{Fe}^{2+} \text{Fe}^{3+}] \text{O}_4$ é habitualmente reduzida para Fe_3O_4 . [20]

A estrutura da maghemita é muito similar à da magnetita (estrutura cúbica espinélio), porém a principal diferença é a presença de Fe^{3+} como o único cátion na $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Em cada célula unitária (cúbica) contém em média 32 íons O^{2-} , 21,33 íons Fe^{3+} e 2,66 vacâncias, sendo que os cátions estão distribuídos em 8 sítios tetraédricos e 16 octaédricos. As vacâncias estão localizadas nos sítios octaédricos. [21,22]

A maghemita é um óxido ferrimagnético à temperatura ambiente e suas propriedades magnéticas dependem do tamanho das partículas e dos efeitos de superfície. Partículas maiores que 10 nm são magnéticas à temperatura ambiente, enquanto partículas menores são superparamagnéticas.[23]

1.4. Método de síntese química na produção de nanopartículas

Para a síntese de nanopartículas magnéticas é utilizado um grande número de métodos de rotas não aquosas com sucesso que são o método biológico, o método de micelas inversas e o método de decomposição térmica, entre outros.[24]

Para o trabalho em questão, a metodologia adotada para obtenção da nanopartícula foi à de coprecipitação de soluções aquosas de sais de Fe^{2+} com a adição de uma base, a dodecilamina. O controle de tamanho, forma e composição das NPs depende do tipo de sal utilizado (cloretos, sulfatos, nitratos, percloratos, etc...), razão (Fe^{2+} ; Fe^{3+}), pH e força iônica do meio. Nas sínteses por coprecipitação, a morfologia das partículas depende da natureza da base utilizada e da temperatura da reação, sendo que partículas maiores são obtidas a temperaturas mais altas. [8] Convencionalmente, magnetita é preparada adicionando-se uma base a uma mistura aquosa de cloretos de Fe^{2+} e Fe^{3+} .

É importante que a reação se realize sob atmosfera inerte, livre de oxigênio. Caso contrário, ocorre também a reação de oxidação de Fe_3O_4 afetando a pureza do produto final e as propriedades físicas e químicas das NPs. Esse método é simples, reproduzível, apropriado para produções em massa e possui a vantagem de, por ser realizado em solução aquosa, fornecer amostras diretamente hidrofílicas e biocompatíveis, uma vez que se use o ligante apropriado. Porém, devido ao baixo limite de temperatura na qual essa síntese pode ser realizada (máximo de 100°C , temperatura de ebulição da água), geralmente há pouco controle de tamanho, distribuição, forma e cristalinidade.

Para muitas aplicações práticas de nanopartículas magnéticas, a modificação da superfície com grupos atrativos é importante, pois é a base para a sua funcionalidade. Dois grupos funcionais muito utilizados para a modificação da superfície para moléculas de interesse biológicos são os grupos carboxila e o grupo amino primário. [24]

A funcionalização de nanopartículas Bio- Fe_3O_4 gera uma nova classe de materiais com propriedades controladas e adaptadas. A amina confere um nivelamento de hidrofiliabilidade das nanopartículas e, conseqüentemente, a torna solúvel em água. As nanopartículas Fe_3O_4 dispersíveis em água têm um enorme potencial para transformações posteriores com biomoléculas e quelantes bifuncionais.

A combinação de nanopartículas, que possuem propriedades eletrônicas, fotônicas e catalíticas únicas, com biomateriais, que possuem propriedades de reconhecimento, catálise e

inibição únicas, leva ao desenvolvimento de nanomateriais híbridos nanopartículas-biomoléculas [25] que incorporam as propriedades altamente seletivas catalíticas e de reconhecimento dos biomateriais, como proteínas e DNA, com as características especiais das nanopartículas.

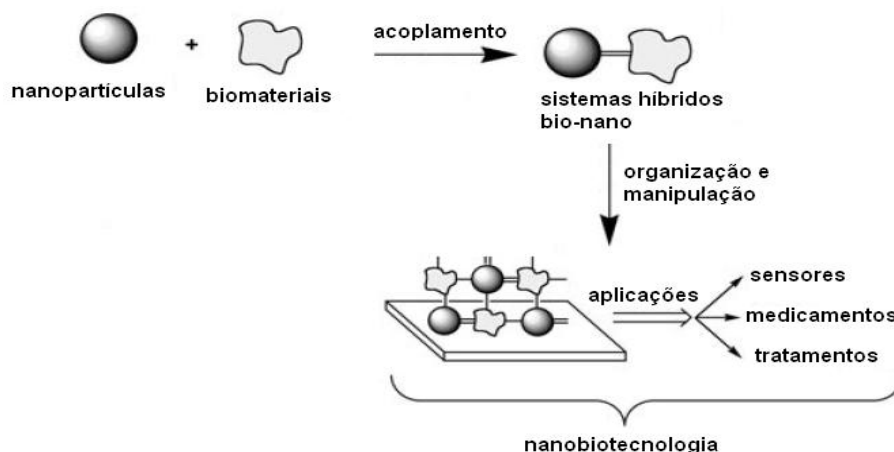


Figura 2: Representação esquemática dos sistemas híbridos nanopartículas-biomoléculas. [13]

Nessas nanopartículas as biomoléculas são ligadas ao núcleo magnético por meio de ligantes orgânicos que se encontram na superfície do nanomaterial. Os híbridos nanopartículas magnéticas-biomateriais possuem inúmeras aplicações como concentração, separação, regeneração, transporte e marcação de biomoléculas. Os peptídeos são promissores para tal sistemas.

1.5. Peptídeos

Peptídeos são exemplos de peptidomiméticos, que são compostos que mimetizam as propriedades e a estrutura dos peptídeos. Por definição os peptídeos são uma classe de oligômeros de N-alquil glicinas que imitam a estrutura primária dos peptídeos naturais. [26] Eles são compostos que mimetizam a estrutura de proteínas e são capazes de assumir funções importantes como reconhecimento molecular e catálise. Diferentemente das proteínas, eles possuem estabilidade frente a diferentes faixas de pH, temperaturas e ataques químicos e biológicos. Devido à grande variedade estrutural, peptídeos são alvos interessantes na síntese

de transportadores de fármacos, novos materiais e nanoestruturas biomiméticas. Essas biomoléculas representam uma oportunidade única para funcionalizar e sintetizar nanopartículas metálicas para diversas aplicações em biologia, catálise, medicina e ciências de materiais.

A utilização de peptóides no desenvolvimento de sistemas híbridos peptóides-nanopartículas trará inúmeras vantagens como a estabilidade proteolítica, flexibilidade conformacional e variabilidade estrutural desses compostos biomiméticos para a funcionalização de nanopartículas magnéticas.

1.6. Reações Multicomponentes

Reação multicomponente (RMC) é um processo em que três ou mais reagentes são combinados para gerar um único produto, que incorpore partes essenciais de todos os materiais de partida [3] (figura 3). Esse processo está diretamente em contraste às reações químicas clássicas onde apenas um ou dois reagentes geram um produto. Elas são consideradas uma subclasse das reações dominós, pois todas as transformações são realizadas em “*one pot*”, sob condições reacionais similares e de uma maneira sequencial, i.e., um componente após o outro. São exemplos de reações multicomponentes: Biginelli, Passerini e Ugi.

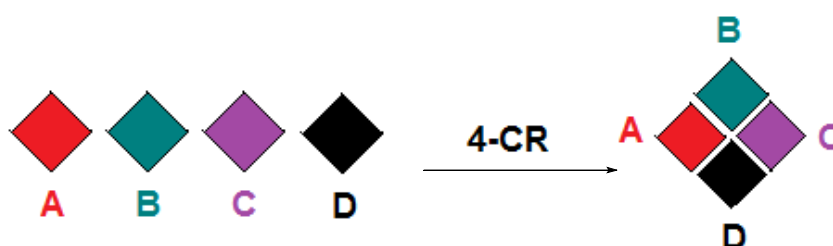
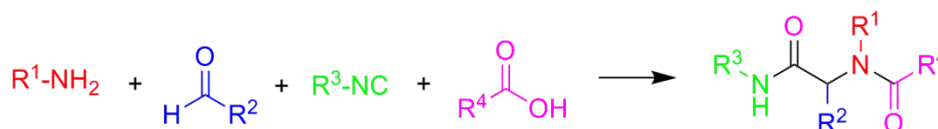


Figura 3: Uma reação multicomponente com quatro componentes (4-CR) que são convertidos em um único produto. [27]

Essas reações são bastante convergentes, pois uma nova molécula é formada a partir de vários materiais de partida. A diversidade e o fácil acesso a uma grande variedade de

compostos, combinados com a fácil automação, fazem das RMC uma importante ferramenta no desenvolvimento e descoberta de novas metodologias.

Reações multicomponentes à base de isocianetos (RMCI) têm sido de interesse devido ao grande número de materiais de partida disponíveis, bem como a amplitude de transformações realizadas.[28] Essas reações são as RMC mais versáteis em termos de diversidade de produtos obtidos e de variedade de reagentes disponíveis. [29] Dentre todas as RMCI, a reação Ugi de 4 componentes (U-4CR) é a mais versátil, podendo gerar uma grande diversidade de produtos. Foi descrita em 1959 por Ugi e colaboradores, [30] e é a reação “one-pot” de aminas, aldeídos ou cetonas (componentes carbonílicos ou oxo componentes), ácidos e isocianetos, tendo como produto uma diamida, também chamada de peptóide (Esquema 1).



Esquema 1: Reação Geral Ugi.

A U-4CR é uma reação em que uma ligação C-C e várias ligações C-heteroátomos são formadas, gerando um peptóide linear [31]. A reação é ecologicamente correta e possui economia de átomos, já que apenas uma molécula de água é formada em um processo inteiro de criação de quatro novas ligações químicas.

O emprego de reações Ugi na síntese de peptídeos e peptóides foi utilizado na síntese de oligômeros de ácidos nucleicos peptídicos (PNA), [32] na síntese de derivados de tetrazóis e de hidantoinimidas, [33] e recentemente na síntese de peptóides análogos aos peptídeos RGD [33] e na síntese de um provável inibidor do complexo Tat/TAR do vírus HIV-1. [34]

A utilização de reações Ugi na funcionalização de nanopartículas com peptóides para gerar sistemas híbridos nanopartículas magnéticas - peptóides é muito promissora, pois irá gerar uma grande diversidade estrutural, permitindo que diferentes grupos funcionais sejam ancorados às nanopartículas magnéticas.

2. Objetivo

O objetivo central deste trabalho foi desenvolver uma metodologia para a funcionalização da superfície de nanopartículas magnéticas de óxido de ferro utilizando reações multicomponentes Ugi.

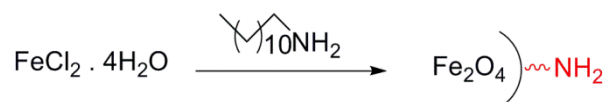
Para atingir o objetivo principal, teremos os seguintes objetivos específicos:

- Síntese de nanopartículas de óxido de ferro recobertas com grupamento amino através do método de coprecipitação;
- Obtenção da fase pura de magnetita;
- Obtenção dos peptóides através da reação Ugi;
- Caracterização estrutural das amostras obtidas;
- Caracterização da porcentagem de ferro contida nas amostras.

3. Resultados e Discussão

3.1. Síntese dos híbridos nanopartículas magnéticas-peptóides funcionalizados

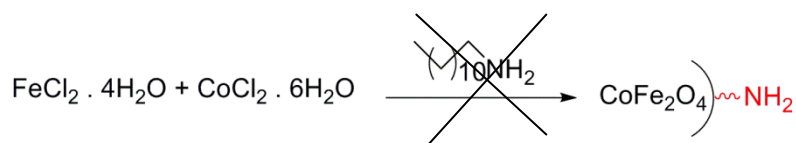
Inicialmente fez-se a síntese das nanopartículas precursoras revestidas com grupamentos amino de acordo com procedimento já descrito na literatura. [3] (Esquema 2)



Esquema 2: Estrutura da nanopartícula revestida com o grupamento amino.

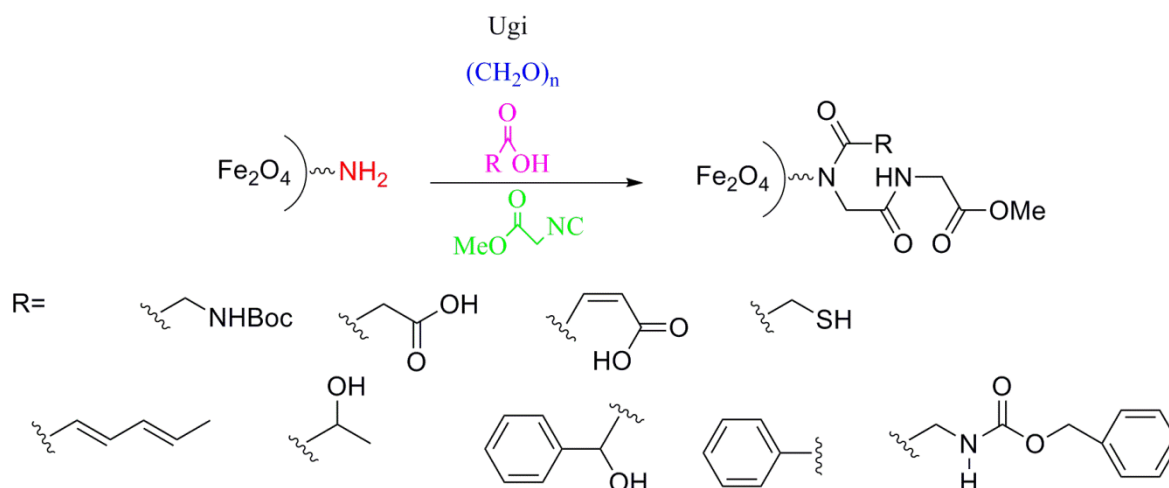
Foram obtidas nanopartículas com coloração preta intensa com pH = 9 e as análises de DRX e IV foram condizentes com a literatura, mostrando o êxito da síntese.

Tentou-se fazer também a síntese de ferritas de cobalto revestidas com grupo amino utilizando a mesma metodologia, mas não obteve-se sucesso. (esquema 3)



Esquema 3: Estrutura esperada da nanopartícula de ferrita de cobalto revestida com o grupamento amino.

A partir das nanopartículas com grupamentos amino passou-se a testar a metodologia de funcionalização de suas superfícies por meio de reações Ugi. As amino-NPs foram submetidas à reação Ugi. Para tal, as nanopartículas foram submetidas a reações com diferentes ácidos carboxílicos, isocianoacetato de metila e paraformaldeído, conforme descrito no esquema 4.



Esquema 4: Estruturas de nanopartículas funcionalizadas por diversos peptóides.

No total 9 híbridos nanopartículas magnéticas - peptóides funcionalizados foram sintetizados.

3.2. Caracterização por difração de Raios-X

A difração ocorre sempre que uma frente de ondas passa através de fendas cuja separação é comparável ao comprimento de onda λ da radiação. Basicamente podemos dizer que quando se trata da técnica de medida difração de raios-X, é baseada na interação da radiação eletromagnética de comprimento de onda λ ($\approx 0,1$ nm) com planos de átomos do sólido cristalino. Fazendo dessa técnica de análise estrutural e microestrutural empregada para identificar os diferentes materiais presentes na amostra.

Os raios X ao atingirem um material podem ser espalhados elasticamente, sem perda de energia pelos elétrons de um átomo (dispersão ou espalhamento coerente). O fóton de raios X após a colisão com o elétron muda sua trajetória, mantendo, porém, a mesma fase e energia do fóton incidente. Sob o ponto de vista da física ondulatória, pode-se dizer que a onda eletromagnética é instantaneamente absorvida pelo elétron e reemitida; cada elétron atua, portanto, como centro de emissão de raios X [34].

Difração é a interferência entre ondas, o que ocorre como resultado da presença de um objeto no caminho destas. Os raios X são espalhados pelos elétrons dos átomos e a difração pode ocorrer para um arranjo periódico de centros espalhadores separados por distâncias semelhante à do comprimento de onda da radiação (cerca de 100 pm), tais como os que existem nos cristais. Se pensarmos no espalhamento como o equivalente à reflexão por dois

planos paralelos adjacentes, separados por uma distância d , então o ângulo para o qual uma interferência construtiva pode ocorrer entre onda de comprimento de onda dada pela equação de Bragg [35]. Onde n é número inteiro, λ é o comprimento de onda dos raios-X, θ é o ângulo entre o feixe de raios-X e o plano cristalino e d é a distância interplanar.

$$2d \sin\theta = n\lambda$$

Equação 1: Lei de Bragg

A intensidade da difração depende de detalhes da estrutura do cristal e da identidade dos átomos. A facilidade dos átomos espalharem os raios X depende de quantos elétrons eles possuem e suas posições na célula unitária. A medida dos ângulos de difração e das intensidades permite que se trabalhe na direção reversa para obter a informação estrutural.

O padrão de raios-X de um cristal com reduzido número de planos, ou ordem cristalina de curto alcance, mostra um alargamento da linha de difração (figura 4). Pode-se relacionar o tamanho médio dos cristalitos com a largura de linha através da equação de Sherrer [36].

$$D_{DXR} = \frac{0,9 \gamma}{\beta \cos\theta}$$

Equação 2: Equação de Sherrer

onde D_{DXR} é o tamanho médio dos cristalitos e β é a largura do pico de difração. No entanto, na largura a meia altura do pico de difração da amostra está presente a largura de linha instrumental, que deve ser subtraída utilizando a largura de linha do difratograma de um composto padrão de alta cristalinidade da seguinte forma:

$$\beta = \sqrt{B^2 - b^2}$$

Equação 3

onde B é a largura a meia altura do pico observado no difratograma de raios-X obtido para a amostra analisada e b é a largura a meia altura de um pico correspondente à amostra padrão (figura 4a e 4b).

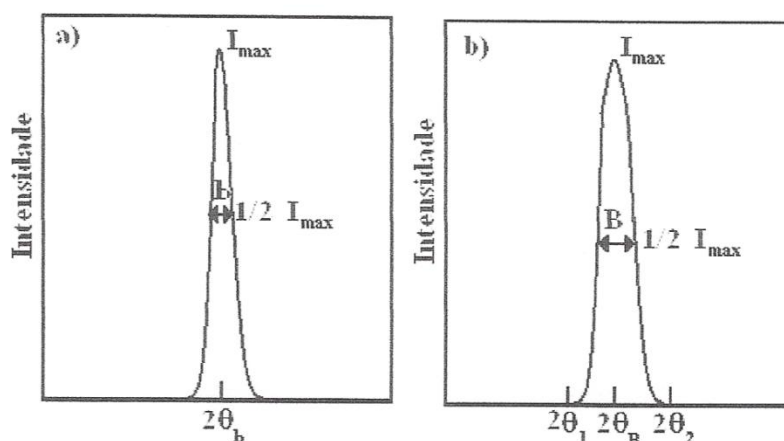


Figura 4: Representação do efeito do tamanho de cristalito na largura de linha de um difratograma de raios-X. a) Largura de linha de um pico do padrão externo de calibração e b) largura de linha de um pico da amostra. [19]

A técnica (DRX) será utilizada para determinar as fases constituintes do material trabalhado bem como determinar os parâmetros de rede, e o tamanho das partículas.

3.2.1. Caracterização por difração de Raios-X da nanopartículas de óxido de ferro revestidas com grupamento amino.

Na figura 5 temos a análise da amostra da nanopartícula revestida com grupos aminos obtido por coprecipitação. As linhas indexadas são características de estrutura cúbica de espinélio de magnetita (JCPDS, N° 75-0035). [37] A indexação dos picos característicos é relativa às famílias do plano (hkl) da estrutura cristalina. A distância interplanar está relacionada aos índices de Miller, e considerando a simetria cúbica do espinélio podemos calcular o parâmetro de malha das partículas, através de:

$$d_{hkl} = \frac{a}{\sqrt{h^2 + k^2 + l^2}}$$

Equação 4

Assim, foi possível determinar uma média de $a=0,858\text{nm}$ com um desvio padrão de 0,01 que está em acordo com o valor JCPDS que é igual a 0,8384nm.

Por outro lado, o alargamento das linhas de difração é essencialmente devido ao tamanho nanométrico das partículas. Portanto, utilizando a fórmula de Scherrer (equação 2, pág. 12) que relaciona a dimensão de nanocristais com a largura do feixe difratado, é possível

calcular o tamanho médio das nanopartículas. O tamanho do cristal foi calculado a partir da largura a meia altura diâmetro do pico mais intenso do padrão de raios-X ajustado com a função lorentziana (usando o origin) e aplicando Scherrer obtendo um tamanho de aproximadamente 20 nm.

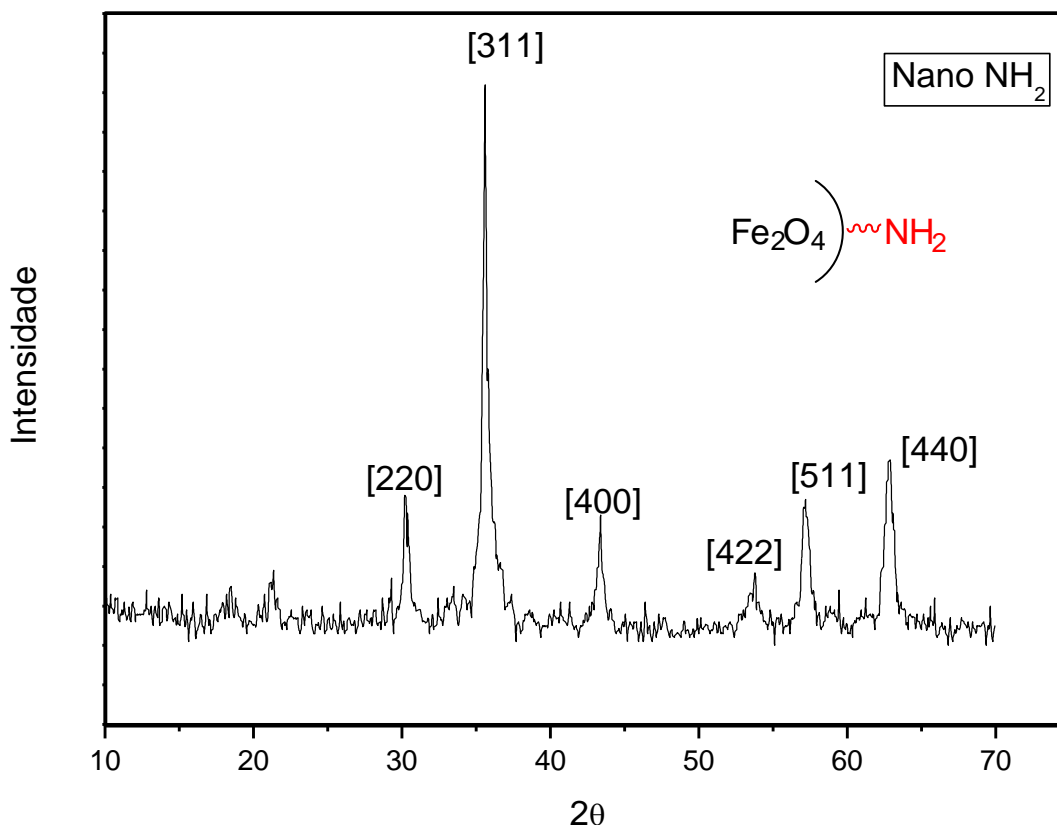


Figura 5: Gráfico DRX de nanopartícula revestida com grupamento amina.

Na figura 6 temos a análise da amostra da suposta nanopartícula (Fe-Co) revestida com grupos aminos obtido por coprecipitação. As linhas indexadas não conferem com as ferritas de cobalto, o que comprova que a síntese dessas não foi bem sucedida. Por isso utilizamos apenas as nanopartículas de óxido de ferro neste estudo.

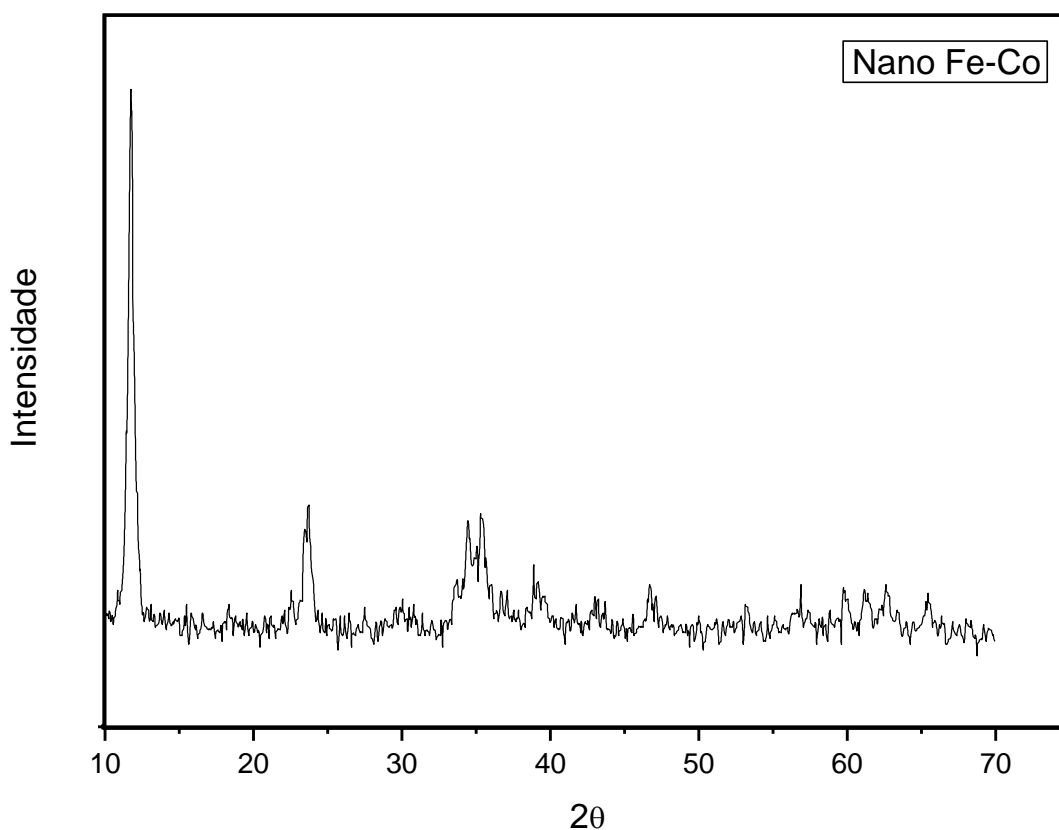


Figura 6: Gráfico DRX de nanopartícula de Co e Fe revestida com grupamento amino.

3.2.2. Caracterização das nanopartículas revestidas com grupamento amino recobertos por peptídeos através da reação Ugi por difração de Raios-X.

Na figura de 7 tem-se a análise das amostras das nanopartículas funcionalizadas com peptídeos. As linhas indexadas são características da estrutura cúbica do tipo espinélio, onde as posições estão de acordo com a estrutura da magnetita (Fe_2O_4) padrão mostrada anteriormente.

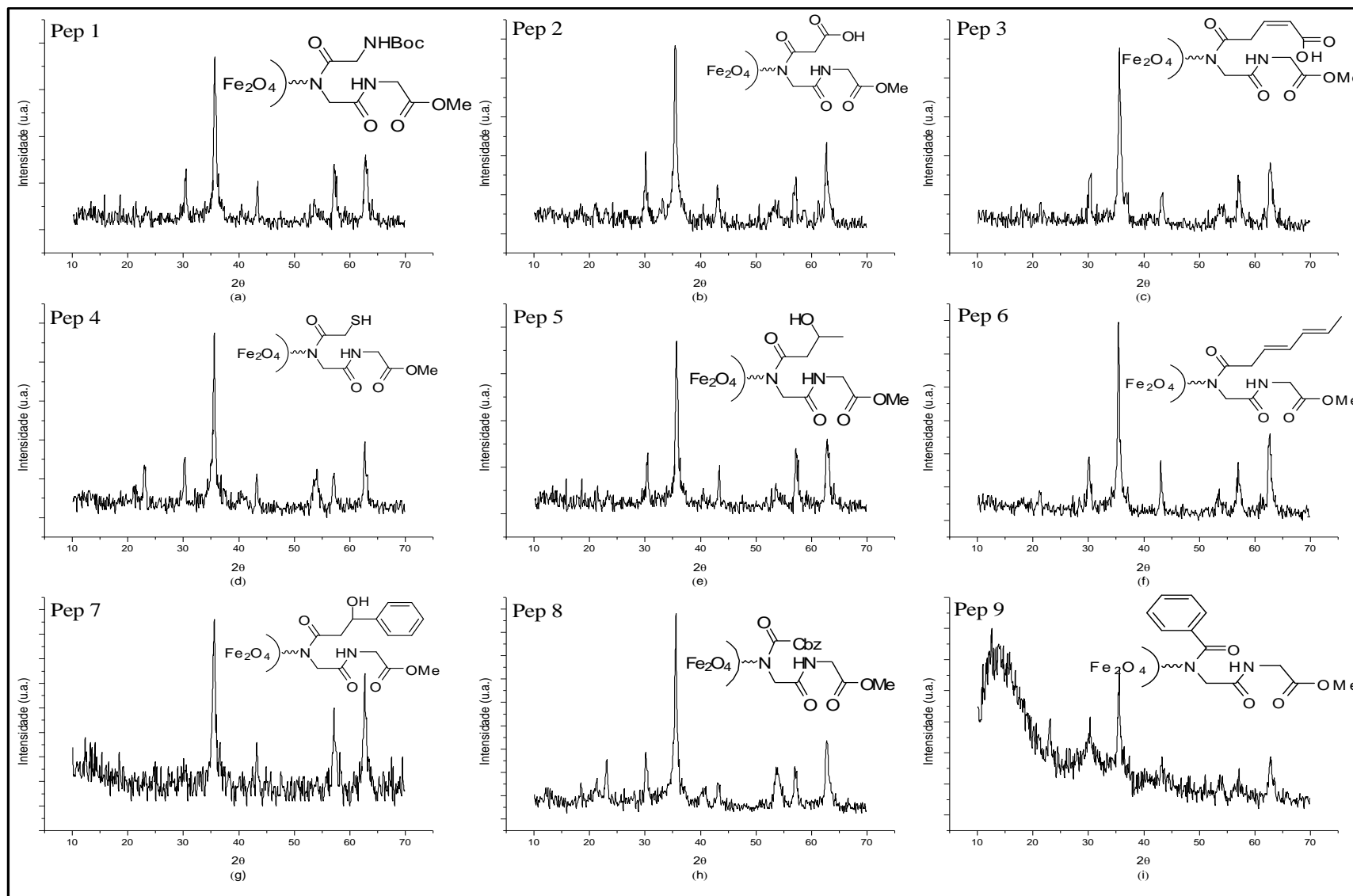


Figura 7: Espectro de DRX das nanopartículas funcionalizadas com peptídeos.

Nas reações multicomponentes Ugi variaram o reagente do ácido carboxílico (fig. 7a) mostra a análise da amostra da nanopartícula funcionalizada com a glicina N-Boc protegida ; (fig. 7b) mostra a análise da amostra da nanopartícula com o peptídeo do ácido malônico; (fig. 7c) mostra a análise da amostra da nanopartícula com o peptídeo do ácido maléico; (fig. 7d) mostra a análise da amostra da nanopartícula com o peptídeo do ácido tioglicólico; (fig. 7e) mostra a análise da amostra da nanopartícula com o peptídeo do ácido láctico; (fig. 7f) mostra a análise da amostra da nanopartícula com o peptídeo do ácido 2,4 hexadienóico; (fig. 7g) mostra a análise da amostra da nanopartícula com o peptídeo do ácido mandélico; (fig. 7h) mostra a análise da amostra da nanopartícula funcionalizada com o peptídeo da glicina N-Cbz protegida; (fig. 7i) mostra a análise da amostra da nanopartícula com o peptídeo do ácido benzoico.

Utilizando a fórmula de Scherrer (equação 2, pág. 12) que relaciona a dimensão de nanocristais com a largura do feixe difratado, é possível calcular o tamanho médio das nanopartículas-peptídeos. O diâmetro médio encontrado nas amostras das figuras acima foi calculado a partir da largura a meia altura do pico mais intenso do padrão de raios-X ajustado com a função Fit do software Origin com lorentziana e são apresentados na tabela 1:

Amostras	Nano.NH ₂	Pep1	Pep2	Pep3	Pep4	Pep5	Pep6	Pep7	Pep8	Pep9
Dm(nm)	20,0	21,5	20,1	23,0	24,5	21,1	20,1	20,0	20,1	20,6

Tabela 1: Diâmetro médio das amostras de Nanopartículas Magnéticas recobertas por peptídeos.

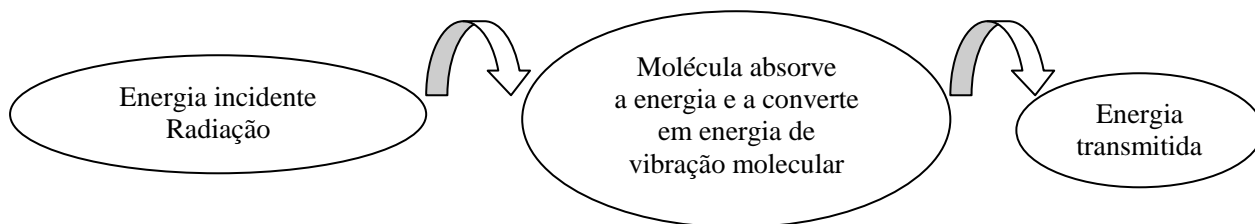
Nota-se que, mesmo com a introdução dos peptídeos, os sistemas híbridos nanopartículas magnéticas-peptídeos mantiveram um tamanho entre 20 a 25 nm, o que é interessante, já que a porcentagem do erro do equipamento de difração de raios-X é de 10%, logo o tamanho das nanopartículas funcionalizadas com os peptídeos é considerado o mesmo da nanopartícula precursora.

3.3. Caracterização por Infravermelho (FTIR)

A espectroscopia de infravermelho é uma técnica que é usada para identificar um composto ou investigar a composição de uma amostra determinando as posições e

intensidades relativas a todas as absorções e picos referentes às ligações dos grupos funcionais presentes nelas. Na região do infravermelho registra-se graficamente a relação da intensidade de absorção e o número de ondas.

A radiação infravermelha quando absorvida por uma molécula orgânica, converte-se em energia de vibração molecular. O espectro reflete o movimento vibracional e costuma aparecer em forma de bandas.



$$\text{Transmitância} = \frac{\text{Energia transmitida}}{\text{Energia incidente}}$$

A localização de uma banda de absorção no infravermelho pode ser especificada em unidades relacionadas com a frequência (ν) pelo seu comprimento de onda (λ) medidos em centímetro ou através de seu comprimento de onda (λ) medidos em micrômetros: $\nu = 1/\lambda$ (λ em cm) ou $\nu = 10000/\lambda$ (λ em μm) [36].

A intensidade da banda é medida pela transmitância ou pela absorbância. A transmitância é definida pela razão entre a energia transmitida e a energia incidente na amostra analisada e a absorbância é o logaritmo na base dez do recíproco da transmitância:

$$T = \frac{E_t}{E_i} \quad A = \log \frac{1}{T}$$

Equação 5

A espectroscopia na região do infravermelho (IR) é uma técnica de inestimável importância na análise orgânica qualitativa, sendo amplamente utilizada nas áreas de química de produtos naturais, síntese e transformações orgânicas. [36]

Os espectros das nanopartículas foram adquiridos com resolução de 4 cm^{-1} e 64 scans/min. Os sinais foram atribuídos segundo a tabela encontrada no referencial. [37]

3.3.1. Caracterização por infravermelho da nanopartículas de óxido de ferro revestidas com grupamento amino

A figura 8 apresenta o espectro de infravermelho da nanopartícula recoberta com grupo amino. As principais bandas observadas no espectro foram: 2921 cm^{-1} indicando o estiramento da ligação $-\text{CH}_2$ (derivada do reagente dodecilamina), 1621 cm^{-1} a banda característica do estiramento da ligação NH_2 (aminas primárias) e 572 cm^{-1} banda referente às vibrações de ligações de Fe-O evidenciando a presença do grupamento amino na nanopartícula.

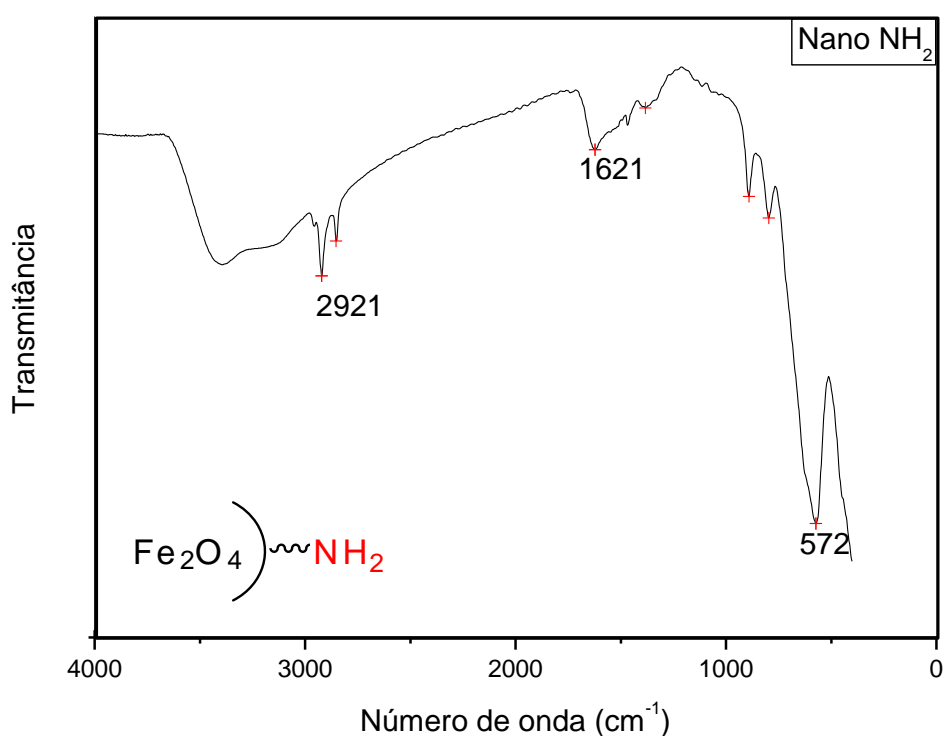


Figura 8: Estrutura da nanopartícula e o infravermelho.

No espectro do pep1, figura 9, observou-se bandas características que evidenciam a incorporação da estrutura do peptóide à nanopartícula. Em 2921 cm^{-1} notamos o pico que indica o estiramento da ligação $-\text{CH}_2$. Em 1637 cm^{-1} observa-se o pico característico do estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ em amidas dissustituídas. Em 1392 cm^{-1} tem-se a banda da deformação da ligação CH_2 , presente nos peptóides. Em 1095 cm^{-1} aparece o pico característico da deformação axial $\text{C}-\text{N}$. E em 935 cm^{-1} observa-se o sinal da deformação angular característica da ligação $\text{N}-\text{H}$. E em 580 cm^{-1} , o pico da vibração da ligação $\text{Fe}-\text{O}$.

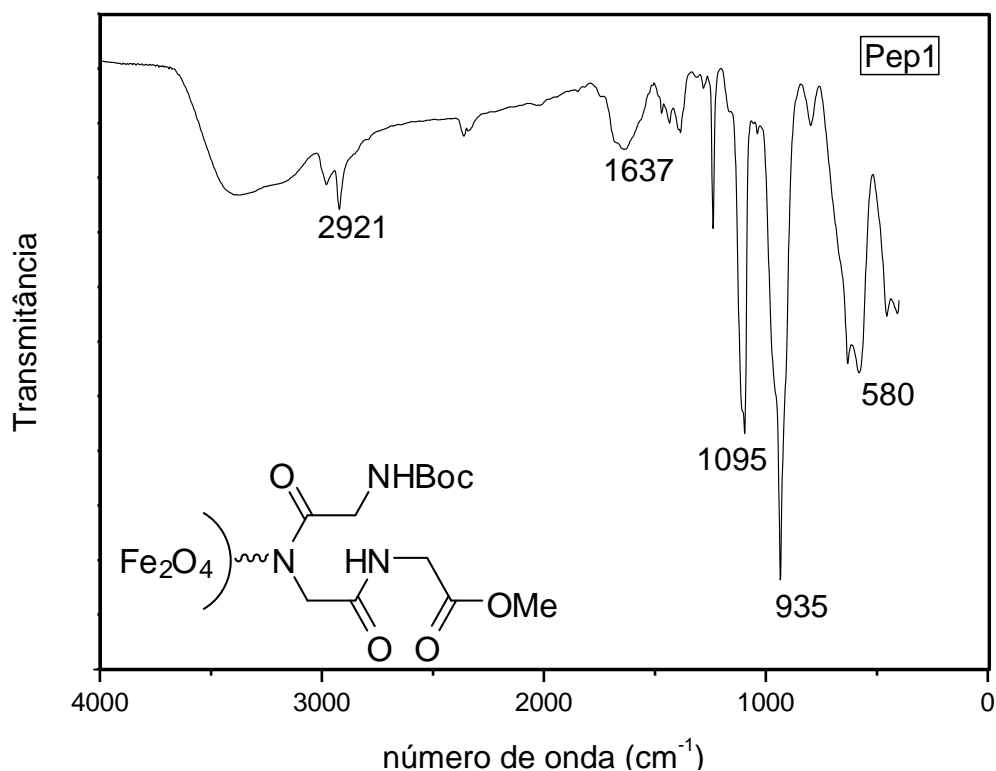


Figura 9: Estrutura da nanopartícula-pep1 e o infravermelho.

No espectro do pep2 (figura 10) nota-se bandas características que indicam a junção da estrutura do peptóide à nanopartícula. Em 3440 cm^{-1} observa-se o estiramento da ligação O-H. No pico 2923 cm^{-1} indica o estiramento da ligação $-\text{CH}_2$. Em 1633 cm^{-1} observa o pico do estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ em amidas N, N substituídas. Em 1417 cm^{-1} nota-se a banda da deformação da ligação $-\text{CH}_2$, presente nos peptóides. Em 1093 cm^{-1} aparece o pico característico da deformação axial C-N. Em 935 cm^{-1} observa-se o sinal da deformação angular característica da ligação N-H e em 578 cm^{-1} a banda referente as vibrações Fe-O.

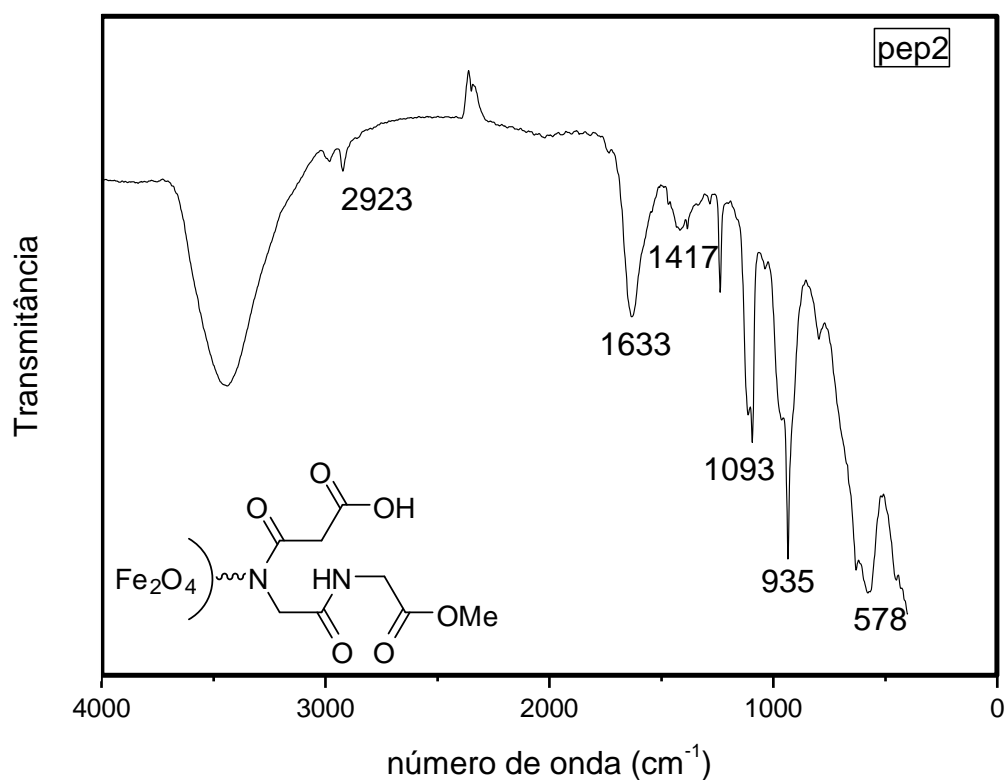


Figura 10: Estrutura da nanopartícula-pep2 e o infravermelho.

No espectro do pep3, figura 11, mesmo com a formação da banda 2362 cm^{-1} bem acentuada de CO_2 e também com ruídos que podem estar relacionados ao equipamento, na amostra observa-se bandas características que evidenciam a interação da estrutura do peptóide à nanopartícula. Em 2923 cm^{-1} notamos o pico que indica o estiramento da ligação CH_2 . As bandas já observadas em 1685 cm^{-1} característica do estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ em amidas dissustituídas e em 1457 cm^{-1} da deformação da ligação CH_2 ficaram encobertas pelos ruídos. Mas pode-se observar os outros sinais apresentados anteriormente: em 1095 cm^{-1} aparece o pico característico da deformação axial da ligação $\text{C}-\text{N}$. Em 669 cm^{-1} a deformação da ligação $\text{C}=\text{C}$. E em 3448 cm^{-1} nota-se o estiramento da ligação $\text{O}-\text{H}$.

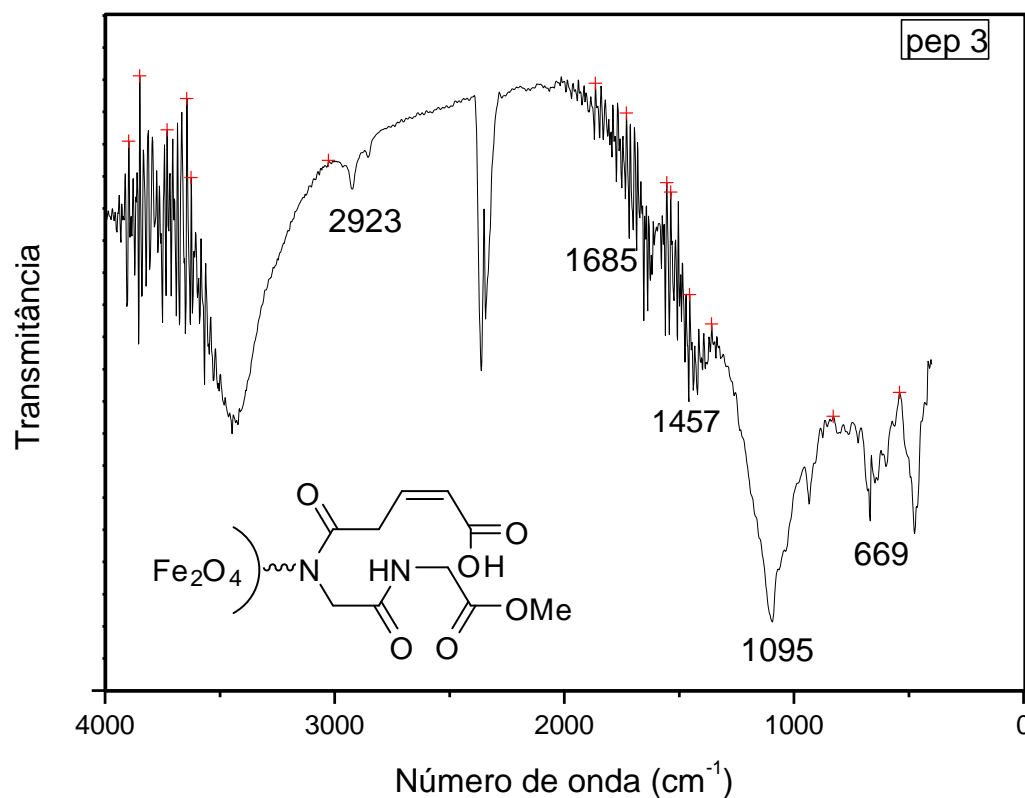


Figura 11: Estrutura da nanopartícula-pep3 e o infravermelho.

O espectro do pep 4 (figura 12), também apresenta alguns ruídos, mas observa-se as bandas características que nota-se a junção da estrutura do peptóide à nanopartícula. Em 2923 cm⁻¹ notamos o pico que indica o estiramento da ligação CH₂. Em 1637 cm⁻¹ observa-se o pico característico do estiramento da ligação C=O em amidas dissustituídas. E em 1421 cm⁻¹ tem-se a banda da deformação da ligação CH₂, presente nos peptóides.

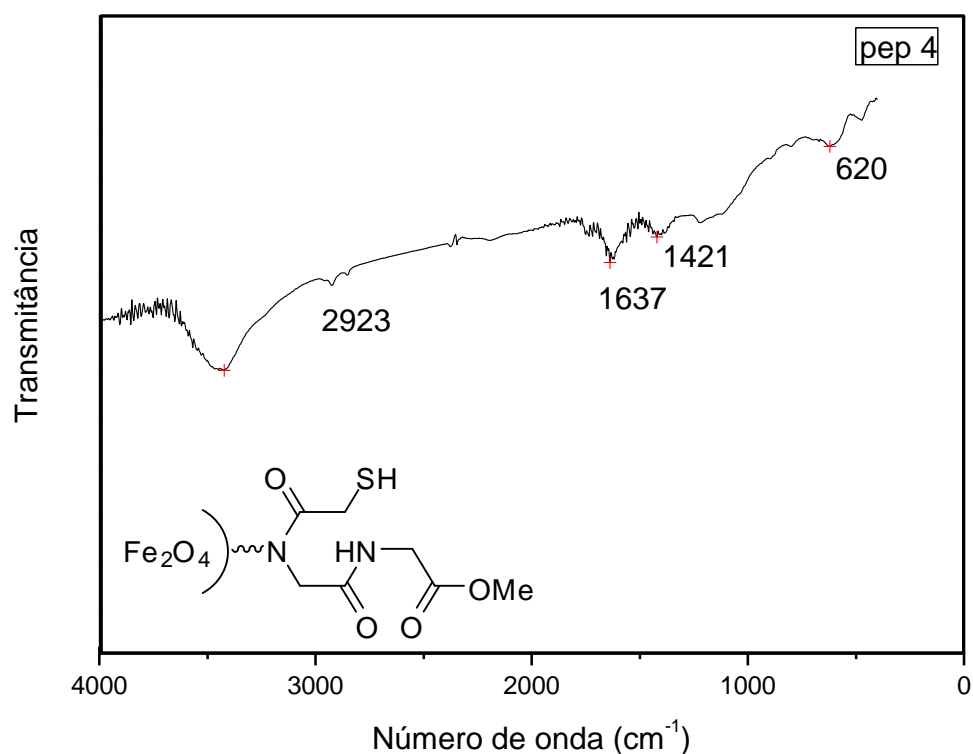


Figura 12: Estrutura da nanopartícula-pep4 e o infravermelho.

No espectro do pep 5 (figura 13) nota-se as seguintes bandas características que indicam a união da estrutura do peptóide à nanopartícula: em 2921 cm⁻¹ o estiramento da ligação CH₂. Em 1635 cm⁻¹ observa-se o pico do estiramento da ligação C=O em amidas N, N substituídas. Em 1456 cm⁻¹ nota-se a banda da deformação da ligação CH₂, presente nos peptóides. O pico que aparece em 1093 cm⁻¹ caracteriza a deformação axial da ligação C-N. Em 578 cm⁻¹ a banda referente às vibrações Fe-O. Em 935 cm⁻¹ observa-se o sinal da deformação angular da ligação N-H. E em 3448 cm⁻¹ nota-se o estiramento O-H.

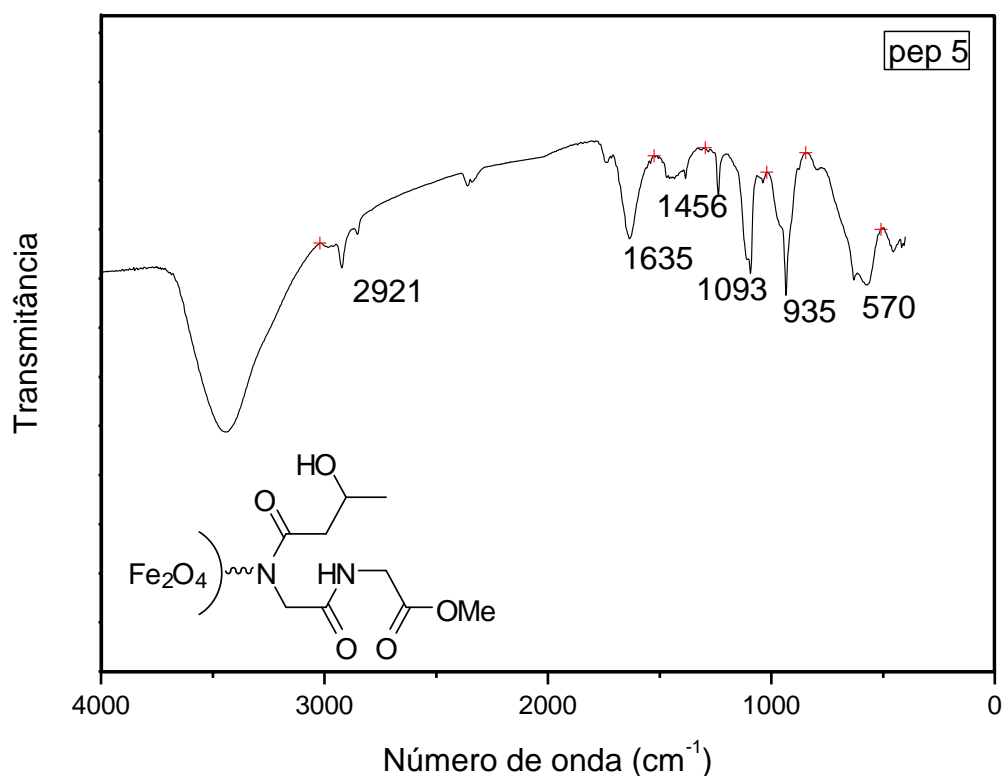


Figura 13: Estrutura da nanopartícula-pep5 e o infravermelho.

No espectro do pep 6, figura 14, aparecem as mesmas bandas características que indicam a anexação da estrutura do peptóide à nanopartícula. Em 2923 cm⁻¹ o estiramento da ligação CH₂. Em 1637 cm⁻¹ observa-se o pico do estiramento da ligação C=O em amidas N, N substituídas. Em 1419 cm⁻¹ nota-se a banda da deformação da ligação CH₂. O pico que aparece em 1112 cm⁻¹ caracteriza a deformação axial da ligação C-N. Em 935 cm⁻¹ observa-se o sinal da deformação angular da ligação N-H. No pico 3459 cm⁻¹ nota-se o estiramento O-H, mas como o composto não tem a presença da ligação O-H evidencia a presença de água na amostra.

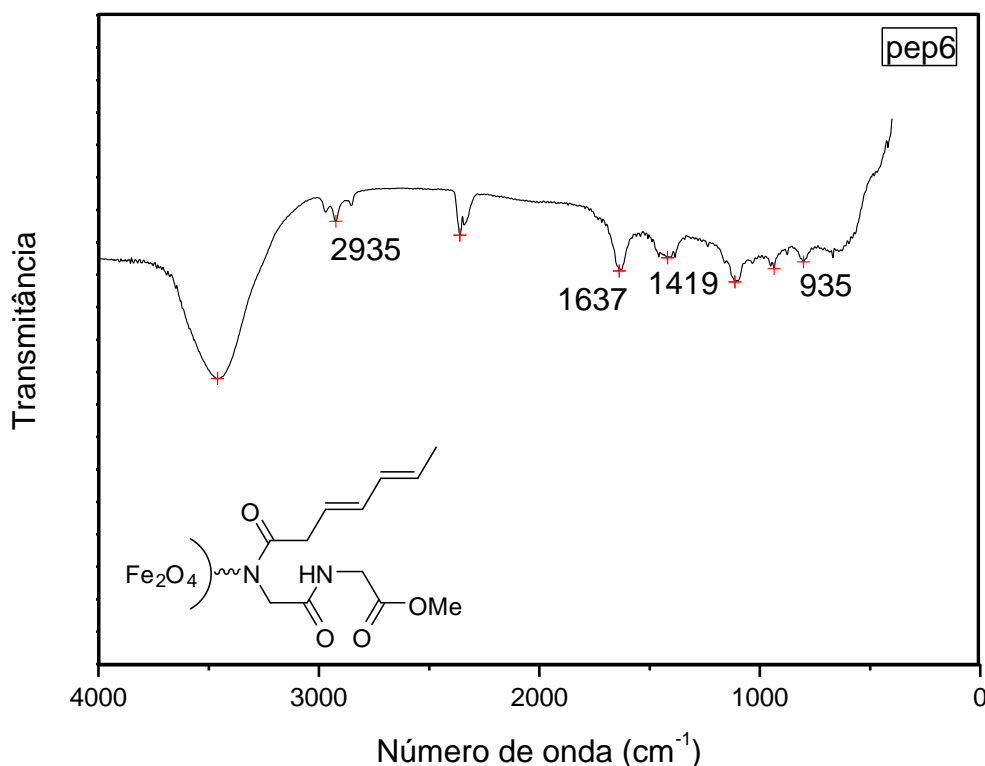


Figura 14: Estrutura da nanopartícula-pep6 e o infravermelho.

O espectro do pep 7 (figura 15) mostra bandas características que indicam a assimilação da estrutura do peptóide à nanopartícula. No pico 2921 cm^{-1} o estiramento da ligação CH_2 . Em 1637 cm^{-1} observa o pico do estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ em amidas N, N substituídas. Em 1457 cm^{-1} nota-se a banda da deformação da ligação CH_2 , presente nos peptóides. O pico que aparece em 1093 cm^{-1} caracteriza a deformação axila da ligação $\text{C}-\text{N}$. E em 933 cm^{-1} observa-se o sinal da deformação angular da ligação $\text{N}-\text{H}$. Em 574 cm^{-1} a banda referente às vibrações $\text{Fe}-\text{O}$. E no pico 3448 cm^{-1} observa-se o estiramento da ligação $\text{O}-\text{H}$.

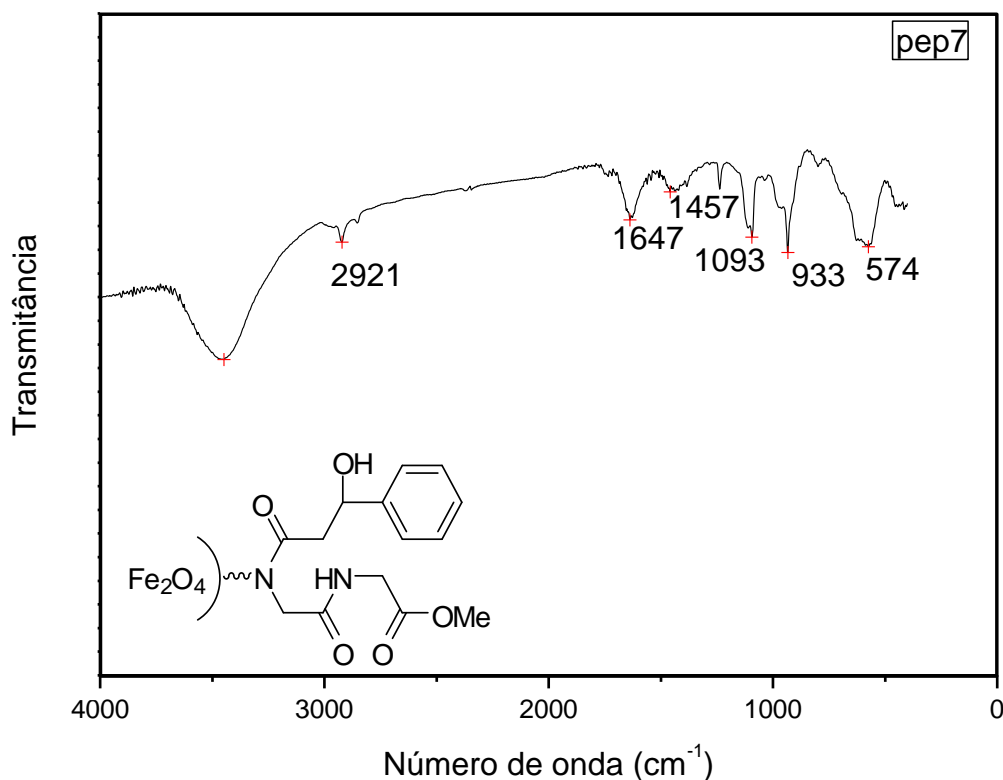


Figura 15: Estrutura da nanopartícula-pep7 e o infravermelho.

Na figura 16, espectro do pep 8, observa-se alguns ruídos, mas nota-se as bandas características que indicam a incorporação da estrutura do peptídeo à nanopartícula. No pico 2923 cm⁻¹ observa-se o estiramento da ligação CH₂. Em 1637 cm⁻¹ observa o pico do estiramento da ligação C=O em amidas N, N substituídas. Em 1457 cm⁻¹ nota-se a banda da deformação da ligação CH₂, presente nos peptídeos. O pico que aparece em 1093 cm⁻¹ caracteriza a deformação da ligação C-N. Em 935 cm⁻¹ observa-se o sinal da deformação angular da ligação N-H. Na banda 3448 cm⁻¹ nota-se o estiramento O-H, no caso deste composto não se encontra a ligação O-H indicando assim a presença de água no composto.

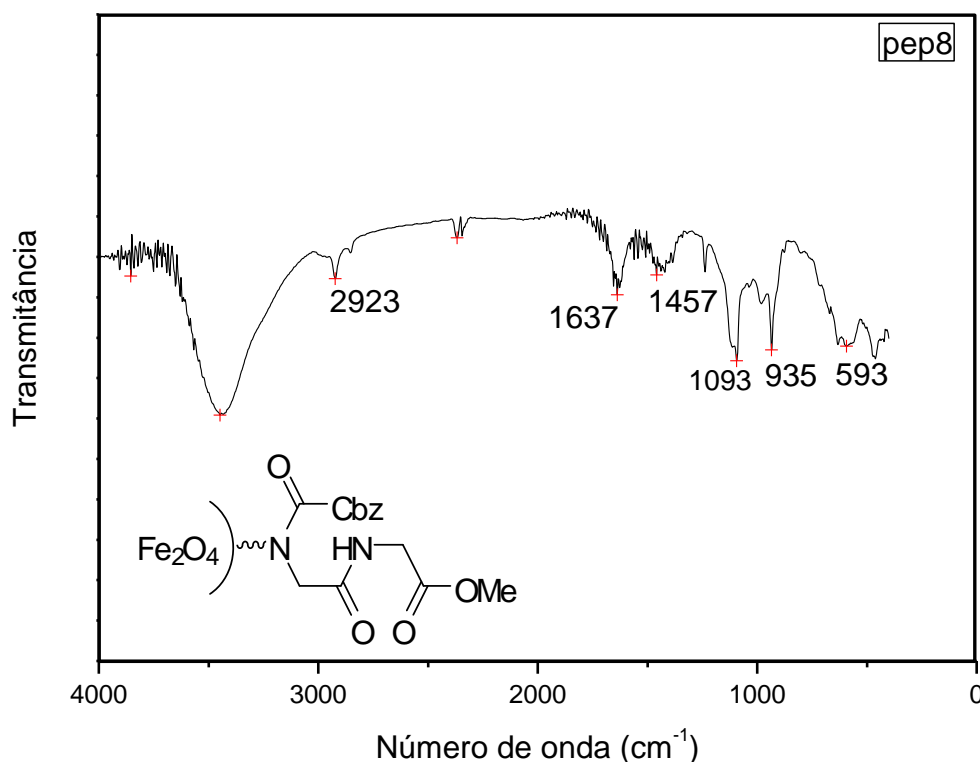


Figura 16: Estrutura da nanopartícula-pep8 e o infravermelho.

No espectro do pep 9, figura 17, mesmo com a presença de alguns ruídos observa-se bandas características que indicam a junção da estrutura do peptóide à nanopartícula. No pico 2923 cm^{-1} observa-se o estiramento da ligação CH_2 . Em 1637 cm^{-1} observa o pico do estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ em amidas N, N substituídas. Em 1457 cm^{-1} nota-se a banda da deformação da ligação CH_2 . O pico que aparece em 1093 cm^{-1} caracteriza a deformação axial da ligação $\text{C}-\text{N}$. E em 935 cm^{-1} observa-se o sinal da deformação angular da ligação $\text{N}-\text{H}$.

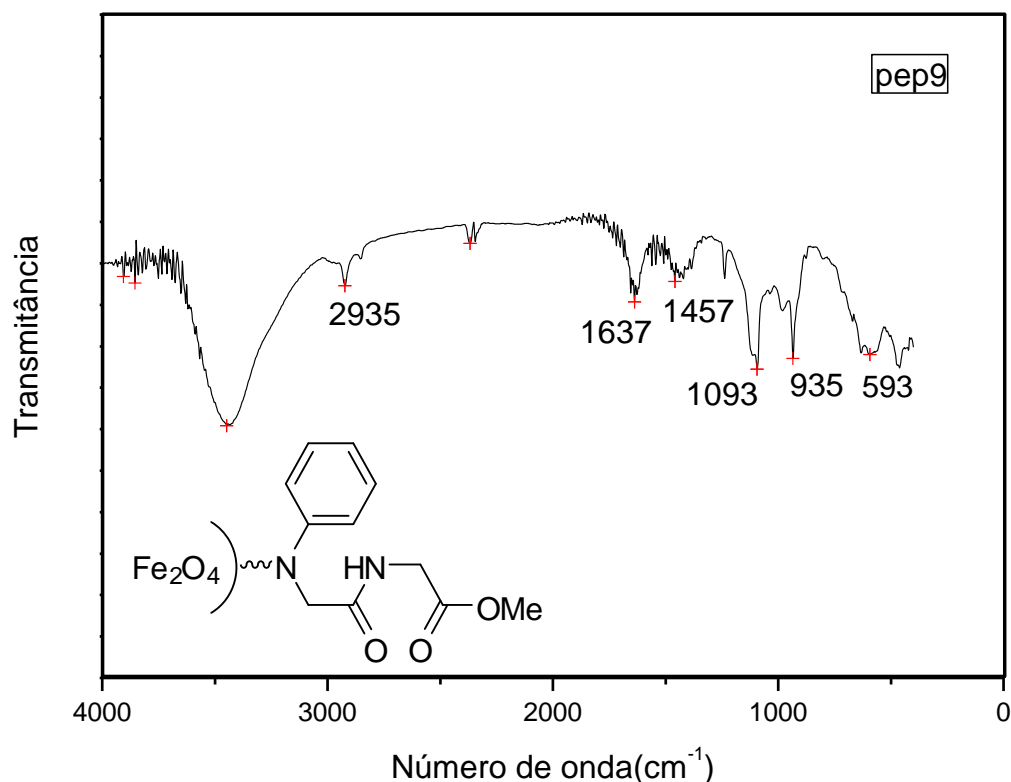


Figura 17: Estrutura da nanopartícula-pep9 e o infravermelho.

No espectro do pep 7 sem a presença da nanopartícula (figura 18) observamos as mesmas bandas características que foram observadas quando ocorreu junção da estrutura do peptóide à nanopartícula (figura 16) com apenas uma pequena variação nos valores. Em 2962 cm⁻¹ observa-se o estiramento da ligação CH₂. Em 1643 cm⁻¹ nota-se a banda do estiramento da ligação C=O das ligações amídicas. O pico que aparece em 1454 cm⁻¹ caracteriza a banda da deformação da ligação CH₂. O que comprova que realmente a estrutura do peptóide foi anexada à superfície da nanopartícula.

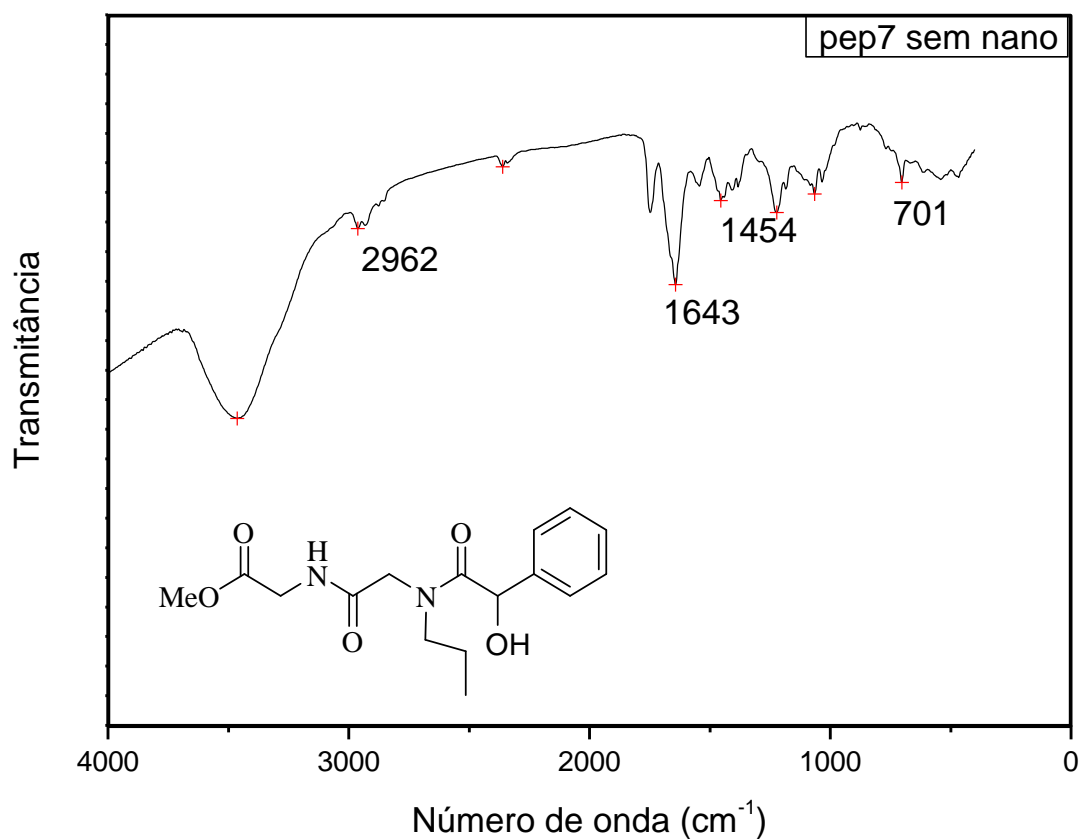


Figura 18: Estrutura da pep7 sem a nanopartícula e o infravermelho.

O espectro do pep 8 sem a presença da nanopartícula (figura 19) também mostra as bandas características que foram mostradas na figura 17 quando ocorreu junção da estrutura do peptóide à nanopartícula. No pico 2962 cm^{-1} do estiramento da ligação CH_2 . Em 1685 cm^{-1} nota-se a banda do estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ das ligações amídicas. O pico que aparece em 1384 cm^{-1} caracteriza a vibração das ligações CH_2 em compostos alifáticos. Comprovando mais uma vez a presença do peptóide ligado à nanopartícula.

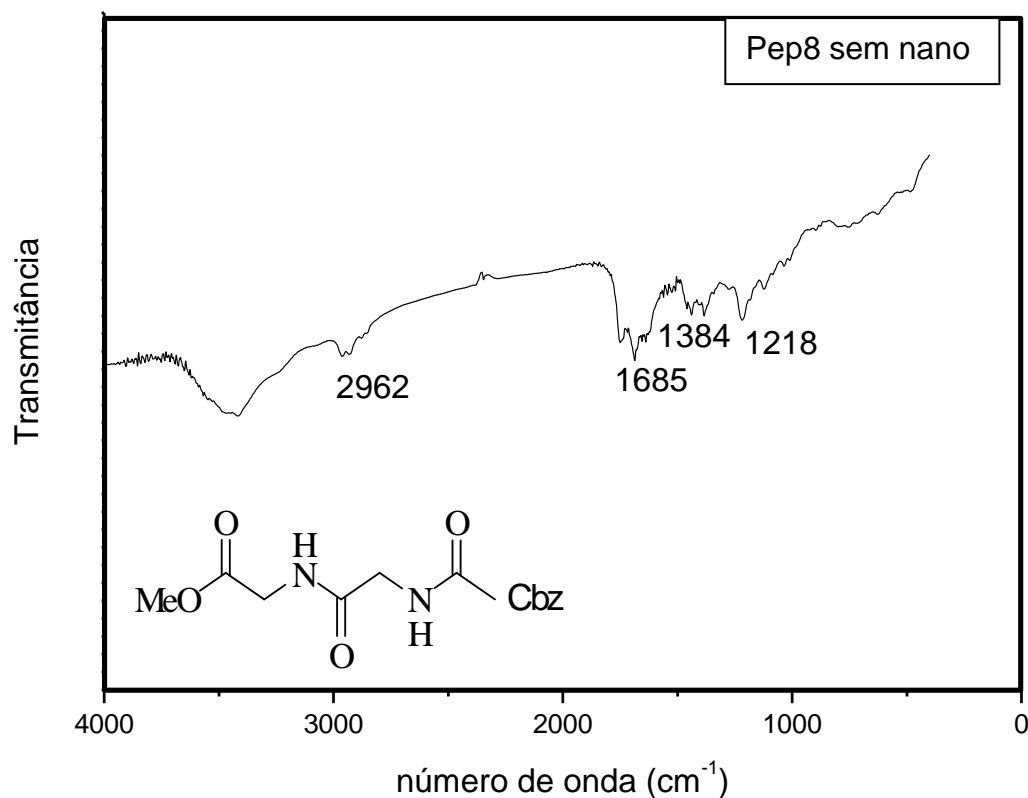


Figura 19: Estrutura da pep8 sem a nanopartícula e o infravermelho.

A figura 20 faz uma comparação entre as amostras Nano-NH₂, pep8 e pep8 sem a presença da Nano-NH₂. Observa-se o deslocamento, o aparecimento e o desaparecimento de alguns picos. Em 572 cm⁻¹ o pico que caracteriza a ligação Fe-O na nanopartícula encontra-se deslocado na amostra pep8 para 593 cm⁻¹ e não aparece no pep8 sem nano. Outra evidência ocorre no desaparecimento da banda 1621 cm⁻¹ na amostra pep8 e o aparecimento da banda 1637 cm⁻¹ que caracteriza a carbonila da amida, evidenciando que a nanopartícula foi recoberta pelo peptídeo.

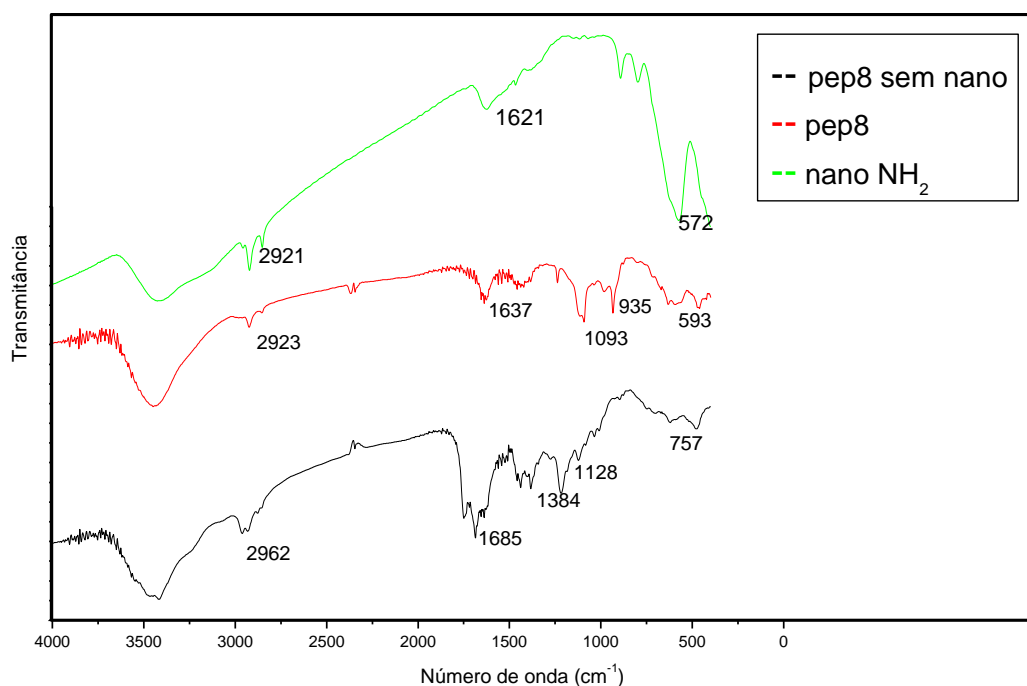


Figura 20: Comparação do espectro do infravermelho pep8 sem nano, pep8 e nano- NH_2

3.4. Caracterização por EDX

O EDX (fluorescência de raios X, EDX ou EDS) é um acessório essencial no estudo de caracterização microscópica de materiais metálicos e cerâmicos. Por EDX podem ser caracterizados elementos com número atômico superior a 11. [38]

Quando o feixe atinge a amostra, seus átomos são excitados e, ao voltarem para o estado fundamental, emitem fótons com energias características do átomo. Os fótons são assim identificados em termos de sua energia e contados pelo detector de raios-X localizado dentro da câmara de vácuo. Desta forma o conjunto hardware e software do sistema obtém e gera o espectro relativo ao número de contagens em função da energia, em keV, identificando os elementos químicos presentes na amostra. [38]

Neste trabalho, utilizamos a técnica de Energia Dispersiva de Raio-X para a confirmação massiva do elemento Fe. Pois essa análise mostra a faixa de elementos que vai do sódio ($_{11}\text{Na}$) ao urânio ($_{92}\text{U}$). Os espectros construídos relativos ao número de contagens em função da energia, em keV, possibilitaram identificar a presença do Fe que é o único elemento que pode ser visto na amostra no cristalito. O que é apresentado na figura 21 é o gráfico típico das amostras de nanopartículas NH_2 revestidas com peptóides.

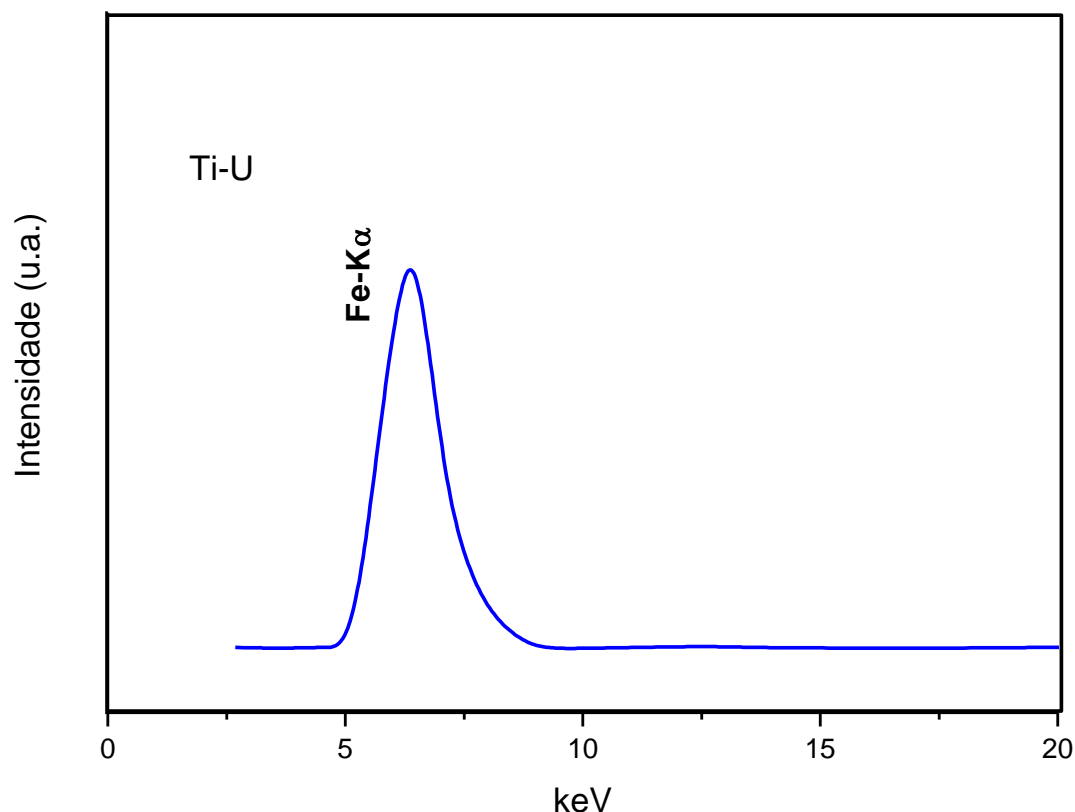


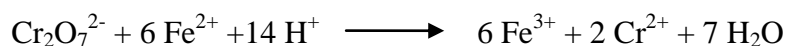
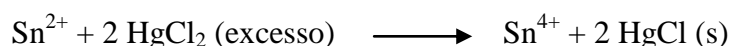
Figura 21: Espectro de Energia dispersiva de fluorescência de raios-X, destacando a região de energia referente ao elemento de interesse para este trabalho.

Com resultado qualitativo tem-se a porcentagem de 100% do elemento Fe que é o de interesse.

3.5. Dicromatometria

A dicromatometria é vastamente utilizada na determinação do teor de ferro em determinadas amostras de minérios, posto que é um método que se baseia na titulação do ferro, previamente reduzido pelo cloreto de estanho II a ferro II, com solução padrão de dicromato de potássio. O dicromato é utilizado em meio ácido, pois este é um forte oxidante quando em meio ácido, e também por que em meio básico o dicromato se converte em cromato [39].

As principais reações que ocorrem no processo de determinação do ferro pelo método titulométrico são:



As etapas são as seguintes:

- adiciona-se o HCl concentrado no intuito de dissolver todo o ferro contido na amostra sólida e também oxidar o mesmo, deixando-o na forma de Fe^{+3} ;
- o estanho tem o papel de reduzir este ferro a Fe^{+2} , sendo que esta redução se completa quando há o total desaparecimento da cor amarela;
- o excesso de Sn^{2+} é retirado após adição rápida de solução de HgCl_2 em excesso sendo que este é reduzido a Hg^+ se estiver a uma temperatura abaixo de 5°C . Este procedimento ocorre nestas condições também para evitar a formação de mercúrio metálico;
- o ferro na forma Fe^{2+} é titulado com solução de dicromato de potássio, que oxida o ferro novamente a Fe^{3+} . Os últimos reagentes adicionados são o indicador difenilamina sulfonato de sódio e o ácido fosfórico, que complexa com o Fe^{3+} formado, que pode reagir e interferir com a difenilamina.

Utilizando então a técnica de dicromatometria obtivemos a dosagem do íon ferro para a amostra de nanopartícula revestida com grupamento amino, sendo esta aberta com HCl. A análise foi realizada em triplicata, com um desvio padrão de 0,06 indicando uma concentração de ferro na amostra de 1,014 mol/L. Este resultado está em bom acordo com o número de mols inicial de ferro e indica um rendimento de aproximadamente 100% para reação de coprecipitação.

4. Parte Experimental

4.1. Considerações Gerais

Reagentes comercialmente disponíveis foram utilizados sem purificação prévia.

Cromatografia em coluna flash foi efetuada com sílica gel Merck (0,040 – 0,063 mm).

Os espectros difração de Raios-X foram obtidos pelo Laboratório de DRX – Central Analítica da UnB – Instituto de Química, o equipamento é D8 Focus pelo método de pó, usando radiação $K\alpha$ do cobre, com o comprimento de onda (λ) igual a $1,54178\text{\AA}$. As medidas foram feitas usando tensão de 40 kV sob corrente de 40 mA com uma taxa de varrimento de $2\Theta = 1,2^\circ/\text{min}$ 10-70°.

Os espectros de Infravermelho foram feitos pelo equipamento POP FTIR VARIAN 640 Laboratório Múltiplos – Central Analítica da UnB/Instituto de Química. Os espectros foram obtidos à temperatura ambiente em pastilhas de 1,5mg de amostra com KBr.

O espectro de Fluorescência de Raios X foi feito pelo equipamento (EDX) 720 Laboratório Múltiplos – Central Analítica da UnB/Instituto de Química. Em atmosfera a vácuo e calibrador 5 mm.

4.2. Procedimentos gerais

Procedimento geral para a síntese da nanopartícula de óxido de ferro: a síntese foi feita segundo a literatura.³ Uma solução de 0,504 g de $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1,0 mmol) em água (10 mL), previamente borbulhada com N_2 , foi adicionada à 2,224 g de dodecilamina (4,0 mmol) previamente fundida a 40°C. Deixou-se sob agitação a 100°C por 3h.



Figura 22: Preparação da nanopartícula com grupo amino pelo método de coprecipitação.

A solução contendo as nanopartículas de óxido de ferro revestidas com grupamento aminos foi deixada em repouso até o sistema atingir a temperatura ambiente decantou-se o sobrenadante com auxílio do ímã. Posteriormente o sistema foi lavado com água, acetona e álcool metílico de três a quatro vezes. A amostra foi armazenada até sua caracterização.

Procedimento geral para reações Ugi com as nanopartículas: Preparou-se uma dispersão de nanopartícula óxido de ferro com grupamento amino (3,0 mmol) e paraformaldeído (3,0 mmol) em metanol (5 mL). O ácido (3,0 mmol) e o isocianeto de metila (3,0 mmol) foram adicionados após 15 min, e a mistura reacional foi agitada por 24 h à TA.

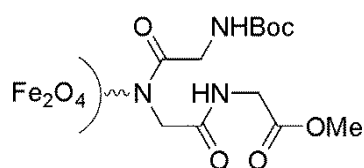


Figura 23: Preparação da nanopartícula magnéticas – peptídes (Reação Ugi).

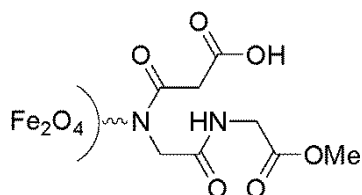
Posteriormente, após a reação, o sistema ficou em repouso até a decantação das nanopartículas que em seguida foram separadas e lavadas com metanol para retirar o excedente e então secas e armazenadas até sua caracterização.

4.3. Procedimento para reações Ugi - nanopartículas

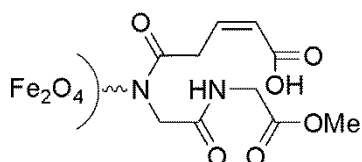
Pep1



Foi preparada uma dispersão de nanopartícula óxido de ferro com grupamento amino (3,0 mmol) e paraformaldeído (90 mg; 3,0 mmol) em metanol (5 mL). O ácido boc-glicina (525,57 mg; 3,0 mmol) e o isocianeto de metila (0,272 mL; 3,0 mol) foram adicionados após 15 min, e a mistura reacional foi agitada por 24 h à TA. Deixou-se a solução em repouso até a decantação da nanopartícula que em seguida foi separada e lavada com metanol para retirar o excedente e então seca para fornecer 106 mg de nanopartículas modificadas. IV (KBr, cm^{-1}): 2921, 1637, 1095, 935, 580.

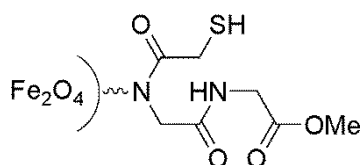
Pep2

Foi preparada uma dispersão de nanopartícula óxido de ferro com grupamento amino (3,0 mmol) e paraformaldeído (90 mg; 3,0 mmol) em metanol (5 mL). O ácido malônico (312,09 mg; 3,0 mmol) e o isocianeto de metila (0,272 mL; 3,0 mol) foram adicionados após 15 min, e a mistura reacional foi agitada por 24 h à TA. Deixou-se a solução em repouso até a decantação da nanopartícula que em seguida foi separada e lavada com metanol para retirar o excedente e então seca para fornecer 108 mg de nanopartículas modificadas. IV (KBr, cm^{-1}): 2923, 1633, 1093, 935, 578.

Pep3

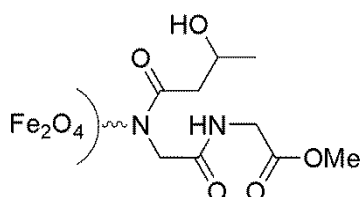
Foi preparada uma mistura de nanopartícula óxido de ferro com grupamento amino (3,0 mmol) e paraformaldeído (90 mg; 3,0 mmol) em metanol (5 mL). O ácido maléico (348,07 mg; 3,0 mmol) e o isocianeto de metila (0,272 mL; 3,0 mol) foram adicionados após 15 min, e a mistura reacional foi agitada por 24 h à TA. Deixou-se a solução em repouso até a decantação da nanopartícula que em seguida foi separada e lavada com metanol para retirar o excedente e então seca para fornecer 137 mg de nanopartículas modificadas. IV (KBr, cm^{-1}): 2923, 1685, 1457, 1095, 669.

Pep4



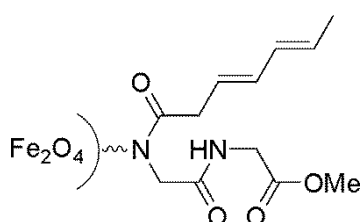
Foi preparada uma mistura de nanopartícula óxido de ferro com grupamento amino (3,0 mmol) e paraformaldeído (90 mg; 3,0 mmol) em metanol (5 mL). O ácido tioglicólico (0,209 mL; 3,0 mmol) e o isocianeto de metila (0,272 mL; 3,0 mol) foram adicionados após 15 min, e a mistura reacional foi agitada por 24 h à TA. Deixou-se a solução em repouso até a decantação da nanopartícula que em seguida foi separada e lavada com metanol para retirar o excedente e então seca para fornecer 163 mg de nanopartículas modificadas. IV (KBr, cm^{-1}): 2923, 1637, 1421, 620.

Pep5



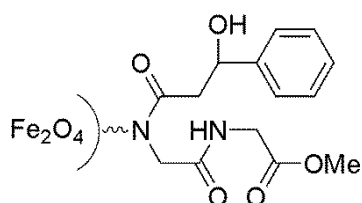
Foi preparada uma mistura de nanopartícula óxido de ferro com grupamento amino (3,0 mmol) e paraformaldeído (90 mg; 3,0 mmol) em metanol (5 mL). O ácido láctico (0,224 mL; 3,0 mmol) e o isocianeto de metila (0,272 mL; 3,0 mol) foram adicionados após 15 min, e a mistura reacional foi agitada por 24 h à TA. Deixou-se a solução em repouso até a decantação da nanopartícula que em seguida foi separada e lavada com metanol para retirar o excedente e então seca para fornecer 255 mg de nanopartículas modificadas. IV (KBr, cm^{-1}): 2921, 1635, 1456, 1093, 935, 570.

Pep6



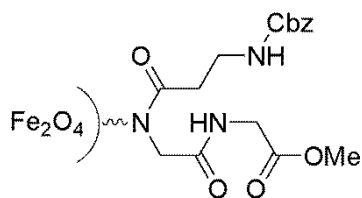
Foi preparada uma dispersão de nanopartícula óxido de ferro com grupamento amino (3,0 mmol) e paraformaldeído (90 mg; 3,0 mmol) em metanol (5 mL). O ácido 2,4 hexadienóico (336,36 mg; 3,0 mmol) e o isocianeto de metila (0,272 mL; 3,0 mol) foram adicionados após e a mistura reacional foi agitada por 24 h à TA. Deixou-se a solução em repouso até a decantação da nanopartícula que em seguida foi separada e lavada com metanol para retirar o excedente e então seca para fornecer 69 mg de nanopartículas modificadas. IV (KBr, cm^{-1}): 2935, 1637, 1419, 935.

Pep7



Foi preparada uma mistura de nanopartícula óxido de ferro com grupamento amino (3,0 mmol) e paraformaldeído (90 mg; 3,0 mmol) em metanol (5 mL). O ácido mandélico (456,45 mg; 3,0 mmol) e o isocianeto de metila (0,272 mL; 3,0 mol) foram adicionados após 15 min, e a mistura reacional foi agitada por 24 h à TA. Deixou-se a solução em repouso até a decantação da nanopartícula que em seguida foi separada e lavada com metanol para retirar o excedente e então seca para fornecer 63 mg de nanopartículas modificadas. IV (KBr, cm^{-1}): 2921, 1647, 1457, 1093, 933, 574.

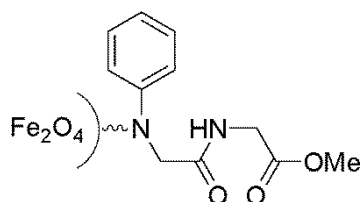
Pep8



Foi preparada uma dispersão de nanopartícula óxido de ferro com grupamento amino (3,0 mmol) e paraformaldeído (90 mg; 3,0 mmol) em metanol (5 mL). O ácido cbz-glicina

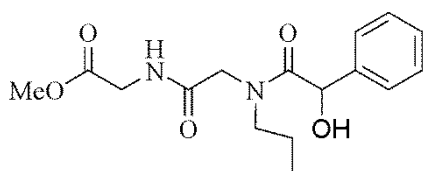
(627,6 mg; 3,0 mmol) e o isocianeto de metila (0,272 mL; 3,0 mol) foram adicionados após 15 min, e a mistura reacional foi agitada por 24 h à TA. Deixou-se a solução em repouso até a decantação da nanopartícula que em seguida foi separada e lavada com metanol para retirar o excedente e então seca para fornecer 123 mg de nanopartículas modificadas. IV (KBr, cm^{-1}): 2923, 1637, 1457, 1093, 935, 593.

Pep9



Foi preparada uma mistura de nanopartícula óxido de ferro com grupamento amino (3,0 mmol) e paraformaldeído (90 mg; 3,0 mmol) em metanol (5 mL). O ácido malônico (366 mg; 3,0 mmol) e o isocianeto de metila (0,272 mL; 3,0 mol) foram adicionados após 15 min, e a mistura reacional foi agitada por 24 h à TA. Deixou-se a solução em repouso até a decantação da nanopartícula que em seguida foi separada e lavada com metanol para retirar o excedente e então seca para fornecer 143 mg de nanopartículas modificadas. IV (KBr, cm^{-1}): 2935, 1637, 1457, 1093, 935, 593.

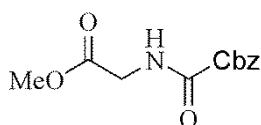
Pep7 (sem a presença de nano)



Foi preparada uma solução de propilamina (0,246 mL; 3,0 mmol) e paraformaldeído (90 mg; 3,0 mmol) em metanol (5 mL). O ácido mandélico (456,45 mg; 3,0 mmol) e o isocianeto de metila (0,272 mL; 3,0 mol) foram adicionados após 15 min, e a mistura reacional foi agitada por 24 h à TA. A solução foi então concentrada e o produto (697mg) foi

purificado por cromatografia em coluna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5%) e analisado pelas técnicas de Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN). IV (KBr, cm^{-1}): 2962, 1643, 1454, 701.

Pep8 (sem a presença de nano)



Foi preparada uma solução de propilamina (0,246 mL; 3,0 mmol) e paraformaldeído (90 mg; 3,0 mmol) em metanol (5 mL). O ácido Cbz-glicina (627,6 mg; 3,0 mmol) e o isocianeto de metila (0,272 mL; 3,0 mol) foram adicionados após 15 min, e a mistura reacional foi agitada por 24 h à TA. A solução foi então concentrada e o produto (321 mg) foi purificado por cromatografia em coluna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5%) e analisado pelas técnicas de Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN). IV (KBr, cm^{-1}): 2962, 1685, 1384, 1218.

5. Conclusões e Perspectivas

Os resultados obtidos no presente trabalho e suas discussões permitem as seguintes conclusões:

- Através dos procedimentos experimentais adotados foi possível sintetizar nanopartículas magnéticas a base do óxido de ferro revestidas por grupamento amino pelo método de coprecipitação que em seguida foram recobertas por peptóides através da reação Ugi para a funcionalização e aplicação dos compostos sintetizados;
- A metodologia aqui desenvolvida se mostrou rápida eficiente e de fácil reprodução, podendo ser utilizada para introdução de diferentes funcionalidades na superfície de nanopartículas.
- No total foram sintetizados 9 híbridos nanopartículas magnéticas-peptóides funcionalizados, comprovando a eficiência da metodologia.
- A estrutura cristalina, bem como o diâmetro médio das nanopartículas magnéticas-peptóides sintetizadas foram deduzidas a partir dos padrões de difração dos raios X e variaram de 19 a 24 nm
- A caracterização estrutural das nanopartículas modificadas foi realizada através da técnica de espectroscopia na região do infravermelho, onde foram observados os grupos orgânicos característicos, comprovando a incorporação dos peptóides à superfície das nanopartículas.
- A caracterização por EDX determinou o elemento Fe presente no material, demonstrando a eficiência da síntese da nanopartícula.
- Pela técnica de dicromatometria obteve-se a dosagem do íon ferro para a amostra de nanopartícula revestida com grupamento amino indicando um rendimento do número de mols inicial de ferro de aproximadamente 100% para reação de coprecipitação.

Como perspectivas podem destacar:

- Variar os outros componentes da reação Ugi (isocianeto e aldeído);
- Utilizar outro método de síntese para obtenção da nanopartícula como a decomposição térmica variando a temperatura.

- Analisar a solubilidade dos híbridos nanopartículas-peptóides funcionalizados em diferentes solventes;
- Utilizar outras ferritas como de cobalto e de manganês.
- Aumentar a cadeia do peptóide com a desproteção do éster metílico e outra reação Ugi consecutiva.

6. Referências Bibliográficas

1. Qiao, R.; Yang C.; Gao M. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 6274.
2. Albanese, A.; Tang P. S.; Warren C.W. Chan, W. C. W. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **2012**, *14*, 1.
3. Bajaj, B.; Malhotra, B. D.; Choi, S. *Thin Solid Films.* **2010**, *519*, 1219.
4. Hornyak, G. L. et al. **Introduction to nanoscience**. Boca Raton: CRC, 2008.
5. Frey, N. A.; Peng, S.; Cheng, K.; Sun, S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2532.
6. Gao, J.; Gu, H.; Xu, B. *Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, 1097.
7. Baup, S.; Jaffre, C.; Wolbert, D. *Adsorption.* **2000**, *6*, 219.
8. Booker N. A.; Keir, D; Priestley A.; Rithchie, C. D.; Sudarmana, D. L.; Woods, M. A. *Water Sci. Technol.* **1991**, *23*, 1703.
9. Sing, K. S. *Sciense Direct*, **1994**, *21*, 60.
10. Safarik, I.; Safarikova, M.; Buricova, V. *Chem. Commun.* **1995**, *60*, 1448.
11. Orbell, J. D.; Godhino, L.; Bigger, S. W.; Nguyen, T.M.; Ngh, L. N. *Educ. Chem* **1997**, *74*, 1446.
12. Lima, F. A. P. **Síntese e caracterização de nanoestruturas magnéticas como agente de contraste em imagens**. 2012. Dissertação (mestrado) Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2012.
13. Cullity, B. D. **Introduction to magnetic materials**. Addison Wesley Publishing Company, London 1972.
14. Wei, H.; Wang, E. *Anal. Chem.*, **2008**, *80*, 2250.
15. Cornel, R. M; Schwertmann, U. *Adv Mater.* **2004**, *16*, 144.
16. Cornell, R. M.; Schwertmann, U. **The iron oxides: Structure, properties, reactions, occurences and uses**. Weinheim: John Wiley, 2003.
17. Cornell, R. M. Schwertmann U. **The Iron Oxides**, : WeinheimVCH, 1996
18. Verwey, E. J. W. *Nature.* **1939**, *144*, 327.
19. Cullity, B. D. **Introduction to Magnetic Materials**. Addison Wesley: London, 1972.
20. Schettins, M. A. **Obtenção e caracterização de nanopartículas magnéticas inseridas em materiais carbonosos porosos a partir da decomposição do pentacarbonil ferro**. Vitória, 2009 – 160p. Tese (Doutorado em Física) Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2009.

21. Cornell, R. W., Schuwerthmann, U. **The Iron Oxides**. Weinheim: VCH, 1996.
22. Elsdon, R.; Miner. *Science Direct*. **1978**, 48, 429.
23. Karunakaran C.; Senthilvelan S. *Science Direct* **2006**, 8, 95.
24. Wang, Z. et al. *Nanotechnonology* **2009** 20 465606.
25. Vercillo O. E.; Andrade C. K. Z.; Wesjohann L. A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 205-208.
26. Barreto, A. F. S. **Reações Multicomponentes de isocianetos consecutivas assitidas por micro-ondas: Síntese de ciclopeptóides e ciclocepsipeóides análogos da verticilida e sensalvamida** A. 2013. Tese (Doutorado em química) - Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília, 2013.
27. Dömling A. *Angew Chem.* **2000**, 39, 3168.
28. Han, L; Zhang, A.; Wang, H.; Pu, P.; Kang, C.; Chang, J. *J. Journal of Applied Polymer Sci.* **2011**, 121, 3446.
29. Kohler, N.; Fryxell, G. E.; Zhang, M. J. *Org. Lett.* **2004**, 126, 7206-7206.
30. Mayer, C. R.; Neveu, S.; Cabuil, V. A. *Angew. New J. Chem.* **2002**, 41, 501-501.
31. Latham, A. H.; Willians, M. E. *Anal. Chem.* **2008**, 41, 411-411.
32. Vercillo, O. E. **Reações Ugi Na construção de ciclopétoídes: Síntese de um provável inibidor do complexo Tat/TAR do vírus HIV-1**. 2007. 191f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química da Universidade de Brasília, Brasília, 2007.
33. Bish, D. L.; Renolds, R. C. **Sample prepatation for X-ray diffraction**. In: Modern Powder Diffraction Mineralogical Society of America, Washington, D. C, cap 4 p 73 – 97, 1989.
34. Shriver, D.; Atkins P. **Química Inorgânica**/Duward F. Shiver... [et al.]; tradução Roberto de Barros Faria – 4 ed. Porto Alegre: Bookman, cap.6 p. 191 – 194, 2008.
35. Cullity, B. D. **Elements of X-ray diffraction**. Massachusetts: Addison-Wesley, 1978.
36. X. Jia, D. Chen, X. Jiao, S. Zhai, *Chem. Commun.* **2009**, 8, 968.
37. Bruice, P. Y. **Química Orgânica**, 4ª edição. Volume 1. Ed. Pearson. Página A21-A23.
38. Smith, W. F. **Principio de ciência e engenharia dos materiais**. 3 ed. Portugal: McGraw-Hill, 1998.
39. Andrade, D. A. **Síntese de Nanopartículas de ferrita de cobalto em solução de laponita**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências de Materiais), Faculdade UnB de Planaltina, Universidade de Brasília, 2013.